أســـس
الكيمياء الحيوية

المجلد الأول

أسس الكيمياء الحيوية

Principles of Biochemistry

المجلد الأول

دكتور
عبد المنعم محمد الأعسر
دكتوراه في الفيزياء الحيوية
جامعة كاليفورنيا - أمريكا
أستاذ الكيمياء الحيوية
كلية الزراعة - جامعة عين شمس

الناشر
المكتبة الأكاديمية
شركة مساهمة مصرية

٢٠١١

حقوق النشر

الطبعة العربية الأولى ٢٠١١م - ١٤٣١هـ

حقوق الطبع والنشر © جميع الحقوق محفوظة للناشر :

المكتبـــة الأكاديميـــة

شركة مساهمة مصرية

رأس المال المصدر والمدفوع ١٨،٢٨٥،٠٠٠ جنيه مصري

١٢١ شارع التحرير - الدقي - الجيزة
القاهرة - جمهورية مصر العربية
تليفون : ٣٧٤٨٥٢٨٢-٣٣٣٦٨٢٨٨ (٢٠٢)
فاكس : ٧٤٩١٨٩٠ (٢٠٢)

لا يجوز استنساخ أي جزء من هذا الكتاب بأي طريقـة كانت إلا بعد الحصول على تصريح كتابي من الناشر .

إهـــداء

إلى	زوجتى	سلـوى ناجـى	يرحمها الله
	والدتى		يرحمها الله
	والدى		يرحمه الله

إلى احبائى فى الله

عباس العوضى
أحمد الوصيف
محمود ناجى
عبد المنعم عرفه
على مظهر
على زين العابدين
عبد العليم متولى
محمد شتلة
بدر عبد الوهاب
فتحى عبد النعيم
مصطفى حلمى
صفوت حسن
سعيد جبر

إلى أساتذتى سعد الحناوى يرحمه الله

Lloyd L.Ingraham

مقدمـــة

تتضمن الكيمياء الحيوية دراسة التركيب النوعى والكمى للمادة الحية وتحولاتها على المستوى الجزيئ. وعلى هذا المستوى من الدراسة فإنه يمكن تصور الكائنات الحية كأنظمه كيميائية مُركّبه والتى تحتوى على كل المعلومات اللازمة للنمو والتميُّز والتكاثر على حساب الطاقة والمواد الخام المتاحة فى البيئة.

وبالرغم من الاختلاف الكبير لصور الكائنات الحية كما يظهر فى التباين الكبير بين بكتريا القولون والإنسان، فإن الكائنات الحية تُظهر سمات مشتركة من ناحية التركيب الكيميائى. وبالإضافة إلى التماثل فى المحتوى الجزيئى، فإن الكائنات الحية المختلفة تُظهر أيضا درجة عالية من التماثل فى عمليات الحياة الأساسية وتنظيمها.

فى الوقت الحاضر تُوفر سبل الكيمياء الحيوية الدعامات لكل العلوم البيولوجية الأساسية وتعتبر هى اللغة المنطقية المستخدمة فى مثل هذه المجالات المتنوعة مثل علم البيئة والطب الاكلينيكى والزراعة. وفى الواقع أُصبحت الحدود غير واضحة بين الكيمياء الحيوية والكثير من بقية العلوم البيولوجية. وبناء على ذلك فقد كان اعداد هذه الكتاب ليس فقط ليشمل عرضا للحقائق الأساسية لمواضيع الكيمياء الحيوية، ولكن ليشمل أيضا فى كثير من المواضع دراسة مقارنة للكيمياء الحيوية للكائنات المختلفة (الحيوان والنبات والكائنات المجهرية). كما روعى فى الكتاب أيضا أن يشمل الرموز البيولوجية العديدة والحقائق التى ظهرت فى السنين الأخيرة.

تنقسم محتويات كتاب أسس الكيمياء الحيوية إلى أربعة أجزاء هى: (١) الجزيئات

البيولوجية (٢) الأيض الهدمى وتوليد الطاقة البيوكيمائية (٣) البناء الحيوى للجزئيات البيولوجية (٤) التعبير الجزيئى ونقل المعلومات الوراثية.

يبدء الجزء الأول بفصل عن الأساس الجزيئى لتركيب ووظيفة الخلية ويمكن اعتباره مسح عام للمركبات التى تدخل فى تركيب الخلية، وأنواع الخلايا وتركيبها العام. أما الفصل الثانى فيتعلق بالماء وخواصه الكيميائية والفيزيائية. ثم تعالج الفصول التالية كيمياء الكربوهيدرات والليبيدات والأحماض النووية والبروتينات. وينتهى هذا الجزء بفصل عن الانزيمات ودورها فى عملية الحفز البيولوجى، وفصل عن المرافقات الانزيمية والفيتامينات.

الجزء الثانى يتعلق بالطاقة البيولوجية ومسارات توليدها فى الخلايا. فبعد أن يبدء هذا الجزء بمقدمة عن أسس الحركة الحرارية وملخص عن الجوانب العامة للأيض، يستمر فى مناقشة الانحلال السُّكَّرِى ودورة حمض الستريك ونقل الالكترونات والفسفره المصاحبة للأكسدة. ثم فصلين عن اكسده الأحماض الدهنية وتفكيك الأحماض الأمينية، ثم ينتهى هذا الجزء بفصل عن البناء الضوئى فى النباتات.

الجزء الثالث يشتمل على أربعة فصول خاصة ببناء الجزيئات البيولوجية المختلفة : الكربوهيدرات والليبيدات والأحماض الأمينية والنيوكليوتيدات.

أما الجزء الرابع والأخير فيتضمن الموضوعات الخاصة بالوراثة الجزيئية. ونظرا للتطور السريع فى هذا المجال فقد روعى فى فصوله أن تشتمل على التطورات الحديثة (حتى عام ١٩٩٠) فى المواضيع المعروضة.

ولقد حاولت جاهدا فى هذا الكتاب أن يكون مبسطا وشاملا ومحتويا على معظم مواضيع الكيمياء الحيوية ذات الأهمية لمعظم المتخصصين فى مجال البيولوجى. كما استخدمت أيضا المصطلحات اللغوية الأكثر شيوعا، ووضعت المصطلح الانجليزى أمام المصطلح العربى فى كثير من الحالات، خاصة تلك المصطلحات التى لم يتم الاتفاق عليها والتى كانت ترجمتها اجتهاداً من المؤلف.

وأخيرا فإننى أرحب بأى مقترحات أو ملاحظات من الأخوة الزملاء أو من الطلبة على السواء، والله الموفق.

١٩٩٥

عبد المنعم محمد الأعسر

شكر وتقدير

يشكر المؤلف كل من ساهم في مراجعة كل أو جزء من هذا الكتاب. ويخص بالشكر الأستاذ الدكتور سعد الحناوى (يرحمه الله) أستاذ الكيمياء الحيوية ووكيل الكلية السابق ـ كلية الزراعية جامعة عين شمس، الأستاذ الدكتور على زين العابدين على أستاذ ورئيس قسم الوراثة ـ كلية الزراعة ـ جامعة عين شمس، الأستاذ الدكتور مصطفى حلمى مصطفى استاذ فسيولوجيا أمراض النبات ـ كلية الزراعة ـ جامعة عين شمس، الدكتور صفوت حسن على مدرس الكيمياء الحيوية ـ كلية الزراعية جامعة عين شمس، الاستاذ الدكتور محمود المرزبانى استاذ الكيمياء الحيوية والعقاقير بالمعهد القومى للاورام ـ جامعة القاهرة، الاستاذ الدكتور أحمد الوصيف طاره استاذ الكيمياء الحيوية بكلية العلوم ـ جامعة المنصورة، الدكتور سمير خوجه استاذ الكيمياء الحيوية بكلية العلوم ـ جامعة الملك عبد العزيز ـ المملكة السعودية، الاستاذ الدكتور فتحى محمد عبد النعيم استاذ الكيمياء الحيوية بكلية الزراعة ـ جامعة عين شمس. كما يشكر المؤلف الاستاذ محمود على ناجى لقيامه مشكوراً بالمراجعة اللغوية للكتاب، والاستاذ هانى سرور المعيد بالقسم لمراجعة الاشكال والرموز.

المحتويـــات

الصفحة

المجلد الأول

الجزء الأول : الجزيئات البيولوجية : التركيب والوظيفة البيولوجية	٣١
فصـــــل ١ ـ الأساس الجزيئى لتركيب ووظيفة الخلية	٣٥
٢ ـ المـاء	٦١
٣ ـ الكربوهيدرات	٨٥
٤ ـ الليبيدات	١١٩
٥ ـ الأحماض النووية وعناصرها	١٤٩
٦ ـ البروتينات	١٧٣
٧ ـ الإنزيمات	٢٢٩
٨ ـ الفيتامينات والمرافقات الإنزيمية	٢٧٩
الجزء الثانى : الأيض الهدمى وتوليد الطاقة البيوكيميائية	٣٠٩
فصـــل ٩ ـ الطاقة البيولوجية للخلية	٣١٣
١٠ ـ الأيض : الجوانب العامة	٣٤١
١١ ـ الانحلال السُّكَّرِى	١٦٧
١٢ ـ دورة حمض الستريك	٣٦٧
١٣ ـ نقل الالكترونات والفسفرة المصاحبة للأكسدة	٤٢٣
١٤ ـ مسار فوسفات البنتوز	٤٥٩
١٥ ـ اكسدة الأحماض الدهنية	٤٧٥
١٦ ـ انحلال الأحماض الأمينية	٥٠١

١٧ ــ البناء الضوئـــى ٥٢٩

ملحقات ٥٦٥

إجابة التمارين ٥٧٣

الكتاب الثانى

الجزء الثالث : البناء الحيوى للجزيئات البيولوجية

فصـــل ١٨ ــ البناء الحيوى للكربوهيدرات

١٩ ــ البناء الحيوى للليبيدات

٢٠ ــ البناء الحيوى للأحماض الأمينية

٢١ ــ البناء الحيوى للنيوكليوتيدات

الجزء الرابع : التعبير الجزيئى ونقل المعلومات الوراثية

فصـــل ٢٢ ــ حمض دى أوكسى ريبونيوكلييك وتركيب المادة الوراثية

٢٣ ــ تكرر حمض دى أوكسى ريبونيوكلييك

٢٤ ــ النسخ: بناء RNA على القالب DNA

٢٥ ــ البناء الحيوى للبروتين

٢٦ ــ تنظيم التعبير الجينى

ملحقات

إجابة التمارين

قائمة بالمواضيع

الصفحة

مقدمة ٧

شكر وتقدير ١١

المحتويات ١٣

الجزء الأول..

الجزيئات البيولوجية: التركيب والوظيفة البيولوجية ٣٥

فصل ١ : الأساس الجزيئى لتركيب ووظيفة الخلية ٣٥

الكائنات الحية لها عدة خصائص مميزة ٣٦

التركيب العنصرى للمادة الحية يختلف عن المادة غير الحية ....

الأقسام الرئيسية للجزيئات البيولوجية فى الخلايا عبارة عن جزيئات ٣٨

كبيرة ٤٠

الوزن الجزيئى والدالتون Dalton ....

الجزيئات البيولوجية الكبيرة مبلمرات تبنى من عدد صغير من الوحدات ٤١

البنائية ٤٢

التدرج التركيبى للتنظيم الجزيئى للخلايا ٤٤

الخلية هى الوحدة البنائية والوظيفة للكائنات الحية ....

يوجد قسمان رئيسيان من الخلايا: الخلايا أولية النواة والخلايا مميزة ٤٥

النواه ٤٨

الخلايا فى الكائنات متعددة الخلايا تصبح متخصصة ومتعاونة ٤٩

التنظيم البيولوجى للخلايا يتم بتبادل الطاقة مع البيئة ٥٠

الكائنات الحية تستخلص الطاقة وتخزنها وتنقلها فى صورة كيميائية ٥٤

أيض الخلايا تنظم بكيفيات مختلفة ٥٤

الكائنات الحية لها القدرة على التكرار الذاتى بدقة فائقة ٥٧

المراجع	٥٧
تمارين	٥٩
فصل ٢ : الماء	٦١
للماء خواص إذابة أفضل من السوائل الأخرى	٦٥
تأين الماء يعبر عنه بثابت الإتزان	٦٩
الرقم الهيدروچينى (pH) مقياس مناسب لتركيز أيونات H^+ و -OH	٧١
الأحماض والقواعد تعكس خصائص الماء	٧٣
معادلة هندرسون ـ هالسبالخ	٧٦
المحاليل المنظمة هى مخلوط من الأحماض الضعيفة والقواعد المرافقة المقابلة	٧٧
منحنى المعايرة لحمض الأسيتيك	٧٨
الفوسفات والبيكربونات هى أهم منظمات الرقم الهيدروچينى فى الأنظمةالبيولچية	٧٩
ملائمة البيئة المائية للكائنات الحية	٨٠
المراجع	٨١
تمارين	٨٣
فصل ٣ : الكربوهيدرات	٨٥
توجد ثلاث أقسام رئيسية للكربوهيدرات	٨٦
يوجد صنفان من السكريات الأحادية: سكريات الدهيدية (الدوزات) وسكريات كيتونية (كيتوزات)	٨٧
السكريات الأحادية الشائعة تحتوى على عدة ذرات كربون غير متماثلة	٨٨
السكريات الأحادية خماسية وسداسية الكربون توجد فى صوره حلقية	٩٣
الهيئة الفراغية للسكريات الأحادية تأخذ صورة الكرسى أو القارب	٩٧
السكريات الأحادية لها خواص اختزاليه	٩٨
المالتوز والسكروز واللاكتوز هى السكريات الثنائية الشائعة	٩٨
عديدات السكر تحتوى على عدد كبير من السكريات الأحادية وتقوم إما بوظائف بنائية أو تمثل صورة مخزنة للطاقة.	١٠٠

النشا هى عديد السكر التى تخزن فى النباتات ١٠١
الجلايكوچين هو عديد السكر المخزن فى الحيوانات ١٠٣
السليلوز هو العنصر التركيبي الأساس فى جدر الخلايا النباتية ١٠٤
بيتيدوجلوكان هو العنصر البنائى فى جدر الخلايا البكتيرية ١٠٨
غلاف الخلايا الحيوانية يحتوى على جلايكوبروتين ١١٠
بروتوجلايكان وحمض هيلارونيك يمثلا العناصر الأساسية فى المادة بين الخلوية ١١١
المراجع ١١٥
تمارين ١١٧
فصل ٤ : الليبيدات ١١٩
الأحماض الدهنية هى الوحدات البنائية لمعظم الليبيدات ١١٩
تسمية الأحماض الدهنية ١٢٠
تختلف الأحماض الدهنية فى طول السلسلة وفى درجة عدم التشبع ١٢١
ثلاثى أسايل جليسرولات هى استرات الأحماض الدهنية مع الجليسرول ١٢٣
المواد الشمعية هى استرات لأحماض دهنية طويلة السلسلة مع كحولات طويلة السلسلة ١٢٦
الفوسفوليبيدات عناصر أساسية فى الأغشية الخلوية ١٢٧
الإسفنجوليبيدات هى أيضاً عناصر مهمة فى الأغشية الخلوية ١٢٩
الإسترويدات هى ليبيدات غير متصبنة تقوم بوظائف بيولوجية مختلفة ١٣٣
البروستا جلاندينات هى مشتقات للأحماض الدهنية وتعمل كموثرات وسيطة فى تنظيم الأيض ١٣٦
الليبوبروتينات مواد مزدوجة تحتوى على ليبيدات وبروتينات ١٣٧
الفوسفوليبيدات والجلايكوليبيدات تكون طبقات مزدوجة بسهولة ١٣٩
الأغشية البيولوجية عبارة عن تركيبات مرنة تتألف من عناصر مختلفة ١٤٠
مرونة (سيولة) الأغشية البيولوجية تنظم بمحتوياتها من الأحماض الدهنية والكلولسترول ١٤١
الأغشية البيولوجية تقوم بوظائف متعددة ١٤٢

المراجع ١٤٥
تمارين ١٤٧
فصل ٥ : الأحماض النووية ١٤٩
النيوكليوبتيدات هى الوحدات البنائية للأحماض النووية ١٤٩
القواعد والنيوكليوسيدات والنيوكليوتيدات ١٥٠
DNA-RNA يحتويان على نيوكليوتيدات مختلفة ١٥٣
رابطة الفوسفات ثنائية الاسنز تربط النيوكليوتيدات فى الأحماض النووية ١٥٤
حمض دى أوكس ريبونيوكلييك ١٥٧
جزىء DNA يتألف من سلسلتين متتامتين يرتبطان مع بعضهما بروابط هيدروچينية بين القواعد ١٥٨
بعض الخواص الفيزيائية لجزيئات DNA تعكس إزدواج القواعد والمحتوى النسبى لازدواج القواعد G=C و A=T ١٦١
أحماض ريبونبوكلييك ١٦٣
حمض ريبونيوكليك الرسول يقوم بنقل الرسائل الوراثية من النواة إلى الريبوسوم ١٦٤
حمض ريبونيوكلييك الريبوسومى يعمل كعنصر بنائى ووظيفى فى الريبوسومات ١٦٤
حمض ريبونيوكلييك الناقل يقوم بنقل الأحماض الأمينية إلى الريبوسومات ١٦٤
الفيروسات أحماض نووية محاطة بغلاف من البروتين ١٦٦
المراجع ١٦٩
تمارين ١٧١
فصل ٦ : البروتينات ١٧٣
الأحماض الأمينية هى الوحدات البنائية للبروتينات ١٧٥
الأحماض الأمينية يمكن تقسيمها إلى أربع مجموعات بناء على الخواص القطبية للمجموعة الطرفية (R) ١٧٧
بعض الأحماض الأمينية الأخرى توجد فى أنواع محدودة من

البروتينات ١٨٠
الكائنات الحية تحتوى أيضاً على أحماض أمينية غير بروتينية ١٨٢
الأحماض الأمينية تختلف فى خواصها الحامضية ـ القاعدية ١٨٣
الأحماض الأمينية ترتبط ببعضها بواسطة الروابط الببتيديه لتكون سلاسل عديد الببتيد ١٨٦
بعض الببتيدات لها نشاط بيولوجى مهم ١٨٧
البروتينات تتآلف من سلسلة واحدة أو أكثر من عديد الببتيد وتختلف فى أوزانها الجزيئية ١٨٩
تحتوى البروتينات على نسب مميزة من الأحماض الأمينية المختلفة ١٩٠
البروتينات تحتوى على تتابع مميز من الأحماض الأمينية ١٩١
الهيئة البنائية لسلاسل عديد الببتيد ١٩٢
التراكيب الدورية المنتظمة: الشكل الحلزونى ـ ألفا والصحيفة المنطوية ـ بيتا. ١٩٤
عكس إتجاه سلاسل عديد الببتيد بواسطة الدوران ـ بيتا يؤدى إلى تكوين بروتينات كرّية ١٩٧
مستويات التركيب فى بناء البروتين ١٩٨
البروتينات يمكن تصنيفها اعتماد على الشكل أو مستوى البناء ٢٠٠
تغير طبيعة البروتين الأصلية (الدنترة) ٢٠١
تتابع الأحماض الأمينية يحدد التركيب ثلاثى الأبعاد ٢٠٢
طى البروتينات يتم بواسطة اتحاد الأجزاء الحلزونية ـ ألف والخيطية بيتا ٢٠٤
يمكن تنقية البروتينات بواسطة تقنيات مختلفة ٢٠٦
الطرق التجريبية لتحديد تتابع الأحماض الأمينية ٢١١
الخطوة الأولى: تحديد مكونات الببتيد من الأحماض الأمينية .....
الخطوة الثانية: التعرف على الحمض الأمينى فى الطرف الأمينى والطرف الكريوكسيلى ٢١٣
الخطوة الثالثة: تحديد تتابع الأحماض الأمينية فى الببتيد ٢١٥
تحديد تتابع الأحماض الأمينية فى البروتين يتم بتجزئة البروتين، التعرف على تتابع الأحماض الأمينية فى الببتيدات الناتجة ثم ترتيب الببتيدات المختلفة من التطابق الجزئى بينها ٢١٧

المراجع ٢٢٣
تمارين ٢٢٥
فصل ٧ : الأنزيمات ٢٢٩
ماهى أنواع التفاعلات التى تحفز بواسطة الإنزيمات؟ ٢٣٠
للإنزيمات قوة حفز ضخمة: فتعجل التفاعلات بعامل لايقل عن مليون ٢٣١
الأنزيمات على درجة عالية من التخصص ٢٣٢
نشاط بعض الأنزيمات يتم تنظيمه ٢٣٣
الأنزيمات تحول أشكال مختلفة من الطاقة ٢٣٦
الأنزيمات لاتغير من إتزان التفاعل ٢٣٦
الأنزيمات تعجل سرعة التفاعلات الكيميائية بخفض طاقة التنشيط ٢٣٧
تكوين معقد الأنزيم ـ المادة الخاضعة هى الخطوة الأولى فى الحفر الأنزيمى ٢٣٨
بعض خواص المركز الفعّال أو النشط للإنزيم. ٢٤١
تحليل ميكيلس ـ مينتين لحركات الإنزيم ٢٤٢
السرعة القصوى (Vmax) وثابت ميكيلس (Km) يمكن تقديرهما باستخدام تركيزات مختلفة من مادة التفاعل (المادة الخاضعة) ٢٤٨
عدد كبير من الإنزيمات تحفز تفاعلات لمادتين أو أكثر ٢٥١
النشاط الإنزيمى يتميز برقم هيدروچينى أمثل ٢٥٢
الإنزيمات يمكن تثبيطها بواسطة جزيئات متخصصة ٢٥٣
يمكن التفرقة بين التثبيط التنافس واللاتنافس حركياً ٢٥٦
أنظمة الأنزيمات المركبة تساعد فى زيادة معدلات التفاعلات الخلوية ٢٥٧
تحتوى أنظمة الأنزيمات المركبة على واحد أو أكثر من الأنزيمات الخاضعة للتنظيم بالأنزيمات المنظمة. ٢٥٩
تنظيم الإنزيمات غير الوضعية يتم بالتداخلات غير التساهمية لمؤثرات جزيئية ٢٦٠
الأنزيمات غير الوضيعة لاتخضع لحركيات ميكيلس ـ مينيتين ٢٦١
النموذج المتوافق للتداخلات الألوستيرية ٢٦٢

النموذج التعاقبى للتداخلات الألوستيرية ٢٦٣
الروابط الالكتروستاتيكية والهيدروچينية وفان ديرفالس فى معقدات الأنزيمات والمواد الخاضعة. ٢٦٥
المواد الخاضعة ذات الشحنة الكهربية يمكن أن ترتبط بالمجاميع الكيميائية على الإنزيمات والتى تحمل شحنة مضادة. ٢٦٦
المواد الخاضعة ترتبط بالإنزيمات بواسطة روابط هيدروچينية موجّه بدقة ٢٦٧
تداخلات فان ديرفالس بين الإنزيم والمادة الخاضعة تكون مهمة عندما يوجد تكامل (تطابق) مجسم بينهما. ٢٦٨
الأيسوإنزيمات صور مختلفة لنفس الإنزيم تحفر نفس التفاعل ولكنها تختلف فى الثوابت الحركية. ٢٧٠
المراجع ٢٧٣
تمارين ٢٧٥
فصل ٨ : المرافقات الإنزيمية ٢٧٩
الفيتامينات مكونات أساسية للمرافقات الإنزيمية ٢٨٠
ثيامين بيروفوسفات يعمل كحامل مؤقت لمجموعة ألدهيد فى تفاعلات إزالة مجموعة الكربوكسيل من الأحماض الكيتونية ألفا. ٢٨٢
المرافقات الإنزيمية للنيكوتنياميدهى حاملات الإلكترونات الأساسية فى تفاعلات الأكسدة والإختزال. ٢٨٤
المرافقات الإنزيمية للفلافين تعمل أيضاً كحاملات للالكترونات فى تفاعلات الأكسدة والإختزال. ٢٨٧
المرافق الإنزيمى A يعمل كحامل عامل لمجموعات الأسايل. ٢٨٩
حمض الليبويك يعمل كحامل وسيط للاكترونات ومجموعة الأسايل المنشطة فى تفاعلات إزالة مجموعة الكربوكسيل من البيروفات والفاكيتوجلوتارات ٢٩١
بايريدوكسال فوسفات يقوم بدور هام فى أيض الأحماض الأمنية ٢٩٢
البيوتين يعمل كحامل لمجموعة الكربوكسيل فى عدد من تفاعلات الكربكسلة ٢٩٦

رباعى هيدروفولات يعمل كحامل لوحدات منشطة أحادية الكربون ذواتى مستويات أكسدة مختلفة. ٢٩٨
المرافقات الإنزيمية لفيتامين ب١٢ تعمل فى تفاعلات إعادة الترتيب الداخلى للجزيئات وفى تفاعلات الميثلة. ٣٠٠
الوظيفة البيولوجية لحمض الأسكوربيك ليست معروفة على وجه التحديـد. ٣٠٢
أيونات المعادن تعمل كعوامل مساعدة لبعض الإنزيمات ٣٠٤
المراجع ٣٠٥
تمارين ٣٠٧

الجزء الثانى

الأيض الهدمى: توليد وتخزين الطاقة البيوكيميائية. ٣٠٩

فصل ٩: الطاقة البيولوجية للخلية. ٣١٣
كميات أو دوال الحركة الحرارية. ٣١٣
الطاقة الداخلية والقانون الأول للحركة الحرارية. ٣١٥
الإنثالبى (المحتوى الحرارى). ٣١٦
الطاقة الحرة مقياس مناسب للعمليات التلقائية. ٣١٨
العلاقة بين التغير القياسى فى الطاقة الحرة وثابت الإتزان. ٣٢٠
التغير القياسى فى الطاقة الحرة (ΔG°) يكون ثابت للتفاعل بينما التغير فى الطاقة الحرة (ΔG) يعتمد على تركيز المواد المتفاعلة. ٣٢٢
يمكن دفع التفاعل غير التلقائى بواسطة إزدواجه مع تفاعل تلقائى آخر ٣٢٣
الأدنيوزين ثلاثى الفوسفات هو مصدر الطاقة الحرة للخلايا الحية ٣٢٤
الأساس التركيبى لارتفاع الطاقة الحرة لتحلل الادينوزين ثلاثى الفوسفات ٣٢٦
الأنظمة الحية تحتوى أيضاً على بعض المركبـات الأخرى الغنـية بالطاقة ٣٢٧
تحلل الأدينوزين ثلاثى الفوسفات يستخدم فى دفع تفاعلات البناء السلبية ٣٢٨

تحلل الأدينوزين ثلاثى الفوسفات يمد أيضاً الطاقة الحرة اللازمة للإنتقال النشط ٣٢٩
الطاقة الحرة لتحلل الأدينوزين ثلاثى الفوسفات يولد التنظيم فى الخلايا الحية. ٣٣١
الخلايا الحية تطلق طاقة حرارية إلى البيئة لمعادلة التنظيم البيولوجى ٣٣٢
المراجع ٣٣٥
تمارين ٣٣٧
فصل ١٠ : الأيض : الجوانب العامة. ٣٤١
الطاقة الكيميائية تنتقل من النباتات إلى الحيوانات ٢٤٣
جزء من الطاقة المتحررة فى تفاعلات الأكسدة تستخدم فى تكوين الأدينوزين ثلاثى الفوسفات (ATP) ونيكوتيناميد أدنين داى نيوكليوتيد فوسفات (NADPH) ٣٤٥
تفكك الجزيئات البيولوجية يتم فى ثلاث مراحل ٣٤٥
مسارات الأيض البنائى تؤدى إلى تكوين عدد كبير من المركبات ٣٤٨
البناء الحيوى للجزيئات يحتاج إلى طاقة حرة وقوة مختزلة. ٣٤٩
مسارات الهدم ومسارات البناء المقابلة عادة غير متماثلة. ٣٤٩
تنظيم الأيض يتم بطرق مختلفة. ٣٥٠
مسارات الأيض تنظم بالتغير فى النشاط الأنزيمى ٣٥١
الاستبداء ووقف البناء تنظم الأيض بالتحكم فى بناء الإنزيمات. ٣٥١
تنظيم الأيض فى الكائنات الراقية يتم بواسطة الهورمونات ٣٥٤
الأيض الثانوى ٣٥٥
ثلاثة طرق تستخدم فى التعرف على تعاقب الأيضات فى المسار الأيضى ٣٥٦
المستخلص الخالى من الخلايا ٣٥٧
الطفرات فى الكائنات ٣٥٧
طريقة تتبع النظائر المشعة. ٣٥٩
المراجع ٣٦١
تمارين ٣٦٣

فصل ١١ : الإنحلال السكرى ٣٦٧
الانحلال السكرى مسار أيض مركزى فى معظم الكائنات ٣٦٨
الطور الأول للإنحلال السكرى: تحول الجلوكوز إلى جزيئين جليسرالدهيد ٣٧١
المرحلة الثانية للإنحلال السكرى: حفظ الطاقة. ٣٧٤
تكوين جزىء ATP من ١، ٣ ـ ثنائى فوسفوجليسرات ٣٧٥
تكوين البيروفات وتوليد جزىء ثانى من ATP ٣٧٥
ناتج الطاقة الكلى لتحول الجلوكوز إلى بيروفات ٣٧٧
فوسفو فركتوكينيز هو الإنزيم الرئيسى فى تنظيم مسار الإنحلال السكرى ٣٧٨
البيروفات تتحول إلى لاكتات فى العضلات وفى بعض الكائنات المجهرية ٣٨١
البيروفات تتحول إلى ايثانول فى التخمر الكحولى ٣٨١
البيروفات تتحول إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A الذى يتأكسد تحت الظروف الهوائية فى دورة حمض الستريك. ٣٨٣
دخول المواد الكربوهيدراتية الأخرى فى الإنحلال السكرى ٣٨٣
دخول النشا والجلايكوچين فى الانحلال السكرى. ٣٨٣
تنظيم تحريك المخزون الكربوهيدراتى. ٣٨٦
دخول المانوز والفركتوز والجالاكتوز فى الإنحلال السكرى ٣٨٧
دخول السكريات الثنائية فى الانحلال السكرى. ٣٩١
المراجع ٣٩٣
تمارين ٣٩٥
فصل ١٢ : دورة حمض الستريك ٣٩٧
تكوين أسيتايل مرافق إنزيمى A من البيروفات ٣٩٨
المخطط العام لدورة حمض الستريك. ٤٠١
تكثيف الأوكسالواستيات مع اسيتايل مرافق إنزيمى A لتكوين السترات ٤٠٣
السترات تتحول إلى أيسوسترات بواسطة إنزيم اكونيتيز ٤٠٣

نزع مجموعة الكربوكسيل بالأكسدة من الأيسوسترات تنتج الفاكتيوجلوزات ٤٠٤
تتولد رابطة فوسفات غنية بالطاقة من تحول سكنايل مرافق إنزيمى A إلى السكسنات ٤٠٥
توليد الأوكسالواسيتات من السكسنات. ٤٠٧
المعادلة الإجمالية لدورة حمض الستريك. ٤٠٩
دورة حمض الستريك مصدر للمواد الأولية اللازمة لعمليات البناء الحيوى ٤١٢
تنظيم تحول البيروفات إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A ٤١٤
تنظيم دورة حمض الستريك. ٤١٥
المراجع ٤١٧
تمارين ٤١٩
فصل ١٣ : نقل الالكترونات والفسفرة المصاحبة للأكسدة ٤٢٣
نقل الإلكترونات والفسفرة المصاحبة للأكسدة تتم فى الميتوكوندريا ٤٢٤
تفاعلات نقل الالكترونات هى تفاعلات أكسدة واختزال ٤٢٦
كل زوج أكسدة واختزال له جهد أكسدة واختزال قياسى مميز ٤٢٧
التغير فى الطاقة الحرة لتفاعل أكسدة واختزال ٤٣٠
سلسلة نقل الإلكترونات تحتوى على عدد كبير من ناقلات الإلكترونات التى تقوم بنقل الإلكترونات من NADH و FADH2 إلى الأكسجين الجزيئى. ٤٣١
المتراكب الإنزيمى NADH- Q reductase ينقل الإلكترونات من NADH إلى المرافق الإنزيمى Q ٤٣٢
المتراكب الإنزيمى QH_2 - Cytochrome c reductase ينقل الإلكترونات من المرافق الأنزيمى Q إلى السيتوكروم ٤٣٤
المتراكب الإنزيمى Cytochtome c oxidase ينقل الالكترونات إلى الأكسجين مع تكوين الماء ٤٣٥
نقل الإلكترونات عبر سلسلة نقل الإلكترونات يولد كمية كبيرة من الطاقة الحرة التى تستخدم فى فسفرة الأدينوزين ثنائى الفوسفات ٤٣٦

الأكسدة والفسفرة تزدوج بواسطة متدرج بروتونى عبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا ٤٣٧
متدرج البروتون ينشأ عند ثلاثة مواضع فى سلسلة التنفس ٤٣٩
رجوع البروتونات ثانية إلى مادة الأساس خلال قناة البروتون يدفع تكوين ATP ٤٤٢
الالكترونات من ANDH السيتوبلازمى تدخل الميتوكوندريا بواسطة نظام نقل خاص. ٤٤٤
تحتوى الميتوكوندريا على أنظمة نقل متخصصة للأيونات والأيضات ٤٤٦
الأكسدة الكاملة للجلوكوز تنتج ٣٦ جزيئاً ATP ٤٤٦
معدل تكوين ATP يتحدد بواسطة احتياج الخلية للطاقة. ٤٤٨
بعض المركبات الكيميائية تعوق الفسفرة المصاحبة للأكسدة بتبديدها لمتدرج البروتون ٤٤٩
طاقة متدرج البروتون تستخدم فى عمليات بيولوجية أخرى ٤٥٠
المراجع ٤٥٣
تمارين ٤٥٥
فصل ١٤ : مسار فوسفات البنتوز. ٤٥٩
مسار فوسفات البنتوز يولِّد NADPH وسكريات خماسية الكربون ٤٥٩
يتولَّد جزيئان NADPH من تحول جلوكوز ٦ـ فوسفات إلى ريبيولوز٥ فوسفات. ٤٦١
ريبيولوز٥– فوسفات يتحول بعملية تشكُّل إلى ريبوز ٥ ـ فوسفات ٤٦٢
مسار فوسفات البنتوز والإنحلال السكرى يرتبطان بواسطة إنزيمات نقل مجموعة الكيتول ونقل شق ثنائى هيدروكسى الأسيتون. ٤٦٢
معدل مسار فوسفات البنتوز ينظم بمستوى $NADP^+$ ٤٦٥
مسار فوسفات البنتوز يسود فى الأنسجة النشطة فى البناء الإختزالى. ٤٦٧
الجلوكوز يتحول أيضاً إلى حمض الجلوكورونيك وحمض الأسكوربيك ٤٦٧
المراجع ٤٧١
تمارين ٤٧٣

فصل ١٥ : أكسدة الأحماض الدهنية ٤٧٥
ثلاثى أسايل جليسرول تُمثّل مخزن مُركّز للطاقة فى الكائنات الحية ٤٧٦
الخطوة الأولى فى استخدام ثلاثى أسايل جليسرول كمصدر للطاقة هو تحللها مائياً بواسطة إنزيمات الليبيز. ٤٧٧
الأحماض الدهنية تتفكك بالأكسدة بيتا ٤٧٨
الأحماض الدهنية يتم تنشيطها قبل أكسدتها فى الميتوكوندريا ٤٧٩
الأحماض الدهنية المنشطة تحمل عبر غشاء المتيوكوندريا الداخلى بواسطةالكارنيتين. ٤٨٠
الدورة الواحد فى أكسدة الحمض الدهنى المشبع تُولّد أسيتايل مرافق إنزيمى A و NADH و FADH ٤٨١
الأكسدة الكاملة للإستيارات تنتج ١٤٦ جزىء ATP ٤٨٤
أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة تحتاج إلى اثنين من الإنزيمات الإضافية. ٤٨٥
أكسدة الأحماض الدهنية التى تحتوى على عدد فردى من ذرات الكربون ٤٨٨
تتكون الأجسام الكيتوينة من أسيتايل مرافق إنزيمى A عندما تكون أكسدة الأحماض الدهنية هى السائدة. ٤٨٨
الأسيتواسيتات تُمثّل الوقود الأساس لبعض الأنسجة. ٤٩٠
توجد مسارات ثانوية لأكسدة الأحماض الدهنية هى الأكسدة ألفا (α) والأكسدة أوميجا (ω). ٤٩١
المراجع ٤٩٥
تمارين ٤٩٧
فصل ١٦ : انحلال الأحماض الأمينية ٥٠١
مجموعة الأمينو فى السيدين والثديونين يمكن أن تزال مباشرة ٥٠٤
أيونات الأمونيوم تفرز خارج الكائن الحى فى صور مختلفة ٥٠٤
الجلوتامين يحمل الأمونيا من الأنسجة المحيطة إلى الكبد حيث يتم تحويلها إلى يوريا. ٥٠٥
الآنين يحمل الآمونيا من العضلات إلى الكبد. ٥٠٦

فى الفقاريات الأرضية تتحول الأمونيا إلى اليوريا بواسطة دورة اليوريا
الطاقة المستهلكة فى بناء اليوريا. ٥٠٧
الخلل الوراثى فى إنزيمات دورة اليوريا يحدث زيادة فى مستوى الآمونيـا. ٥١١
مسار الهيكل الكربونى للأحماض الأمينية المتفككة. ٥١٢
خمسة أحماض أمينية الآنين، سيرين، سستئين، ثريونين وجليسين تتحول إلى بيرونات. ٥١٣
الأحماض الأمينية رباعية الكربون: أسبارتات وأسباراچين تتحول إلى اكسالواستيات. ٥١٥
أربعة أحماض أمينية: جلوتامين وهستيدين برولين وأرجنين تتحول إلى الفا كيتوجلوتارات خلال الجلوتامات. ٥١٥
سكسنايل مرافق إنزيمى A هو نقطة دخول ثلاثة من الأحماض الأمينية ٥١٦
بعض الأخطاء الوراثية فى أيض ميثايل مالونايل مرافق أنزيمى A أمكن الكشف عنها. ٥١٨
الليوسين يتفكك إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A وأستيواسيتايل مرافق أنزيمى A ٥١٨
فينايل ألآنين وتيروزين تتفكك بواسطة إنزيمات الأكسجينيز إلى أسيتواستيات وفيومارات. ٥٢٠
الأخطاء الوراثية فى أيض الفينايل ألآنين تؤدى إلى تخلف عقلى ٥٢١
المراجع ٥٢٣
تمارين ٥٢٥
فصل ١٧ : البناء الضوئى ٥٢٩
كائنات البناء الضوئى متعددة التنوع ٥٣٠
كائنات البناء الضوئى تستخدم معطيات إلكترونات مختلفة ٥٣١
البناء الضوئى فى النباتات يتم فى الكلوروبلاست ٥٣٢

كائنات البناء الضوئى تستخدم طاقة الضوء المرئى ٥٣٣
البناء الضوئى يشتمل على نوعين من التفاعلات: تفاعل الضوء وتفاعل الظلام ٥٣٤
جزيئات الكلورفيل هى مستقبلات الضوء الرئيسية ٥٣٦
وحدة البناء الضوئى الفوتونات تصب فى مركز تفاعل. ٥٣٨
الكلوروبلاست تحتوى على نوعين من الأنظمة الضوئية. ٥٣٩
النظام الضوئى (١) يولد NADPH خلال الفيريدوكسين المختزل ٥٤٠
النظام الضوئى (٢) يولد مادة مؤكسدة قوية تعمل على تفكيك الماء ٥٤١
يتكون متدرج من البروتونات بسريان الالكترونات من النظام الضوئى (٢) إلى النظام الضوئى (١). ٥٤٣
الأدينوزين ثلاثى الفوسفات يمكن أن يتكون أيضاً بواسطة السريان الدائرى للالكترونات خلال النظام الضوئى (١) ٥٤٤
متدرج البروتون عبر غشاء الثايلاكويد يدفع بناء الادينوزين ثلاثى الفوسفات. ٥٤٦
ثانى أكسيد الكربون يثبت فى فوسفوجليسرات. ٥٤٧
تكوين الجلوكوز وإعادة توليد ريبيلوز ١ ,٥ ثنائى الفوسفات ٥٤٩
ثلاثة جزيئات ATP وجزيئين NADPH تستخدم فى تحويل Co_2 إلى مستوى السكريات السداسية. ٥٥٢
الجلوكوز هو المادة الأولية للمود الكربوهيدراتية فى النبات ٥٥٢
تنظيم دورة كالفن ٥٥٣
نباتات المنطقة الإستوائية تستخدم مسار من المركبات رباعية الكربون (C4) الذى يعجل البناء الضوئى بتركيز ثانى أكسيد الكربون. ٥٥٤
التنفس الضوئى يقيد كفاءة نباتات دورة كالفن (نباتات C3) ٥٥٦
غشاء الكلوروبلاست الداخلى يحتوى على بروتينات خاصة تعمل على تبادل الإيضات مع السيتوسول ٥٥٨
الكلوروبلاست تقوم أيضاً بعمليات بناء حيوى أخرى ٥٥٨
المراجع ٥٥٩
تمارين ٥٦١

ملاحق

ملحق (أ) الثوابت الفيزيائية وتحويل الوحدات ٥٦٥
الثوابت الرياضية ٥٦٥
عوامل التحويل - بوادىء المضاعفات والكسور ٥٦٦
ملحق (ب) الأعداد الذرية وأوزان العناصر ٥٦٧
ملحق (جـ) قيم الـ pK لبعض الأحماض ٥٦٩
تابع ملحق (جـ) قيم pK لبعض الأحماض ٥٧٠
ملحق (د) أطوال الروابط القياسية ٥٧١
إجابة التمارين ٥٧٣

الجــزء الأول

الجزيئات البيولوجية : التركيب والوظيفة البيولوجية

Biomolecules : Structure and Biological Function

* الأساس الجزيئى لتركيب ووظيفة الخلية
* المــاء
* الكربوهيدرات
* الليبيدات
* الأحماض النووية وعناصرها
* البروتينات
* الإنزيمات
* الفيتامينات والمرافقات الإنزيمية

تتألف كل الكائنات الحية من الخلايا التى تُمثِّل الوحدة البنائية والوظيفية للكائنات الحية. ورغم اختلاف الخلايا الحية بدرجة كبيرة فى الشكل والوظيفة، فإنها تتشابه بدرجة كبيرة فى مكوناتها الكيميائية. فتحتوى كل الخلايا على الماء الذى تختلف نسبته باختلاف نوع الخلية. كما تحتوى الخلايا الحية أيضا على العديد من المركّبات العضوية، وهذه المركبات العضوية وان كانت كثيرة العدد إلا أن معظمها يمكن تقسيمه إلى أربعة أقسام هى الكربوهيدرات والليبيدات والبروتينات والأحماض النووية.

بالإضافة إلى هذه الاقسام الأربعة الرئيسية للجزيئات العضوية، تحتوى الخلايا أيضا على جزيئات عضوية صغيرة التى تمثل مركبات أيض وسيطة أو جزيئات لها نشاط بيولوجى متخصص مثل المرافقات الانزيمية، كما تحتوى كل الخلايا على كميات قليلة من أيونات غير عضوية.

يختلف التركيب والخواص والوظائف البيولوجية للأقسام الأربعة الكبرى من المركبات العضوية السابق ذكرها اختلافاً جوهرياً. وهذا الاختلاف هو الذى ينشئ الخصائص الفريده للكائنات الحية.

فى هذا الجزء من الكتاب سنقوم بعرض لتركيب وخواص ووظيفة المكونات الكيميائية الرئيسية للخلايا، وكذلك توزيعها المكانى فى الأجزاء المختلفة من الخلية وفى الكائن وانعكاس هذا التوزيع على الوظائف المتخصصة لأنواع الخلايا.

فصل ١

الأساس الجزيئى لتركيب ووظيفة الخلية

The Molecular Basis of cell Structure And Function

استخدم الاصطلاح كائن حى Organism لتمييز أشياء مختلفة مثل الأشجار والحشرات والطيور والديدان والأسماك والإنسان. وتشترك هذه الكائنات فى صفات عامة تميزها عن المادة غير الحية. ماهى إذن الخواص التى تميز الكائنات الحية عن الأجسام غير الحية ؟.

الكائنات الحية لها عدة خصائص مميزة

تتميز الكائنات الحية بالمقدرة على التكرار الذاتى Self replication والطفرة mutation وهى الخاصية التى يمكن إعتبارها أهم خصائص الحالة الحية. فالتكرار الذاتى يُوفر وسيلة تكوين أجيال جديدة للكائن، بينما الطفرة تسمح للكائن بالتطور تحت ضغط الإنتخاب الطبيعى natural selection وذلك بتكوين صور اكثر تنافساً للطاقة والغذاء.

الخاصية الثانية للانظمة الحية أنها أنظمة معقدة وعلى درجة كبيرة من التنظيم. فالخلايا المكوّنة لهذه الأنظمة تحتوى على عدد كبير من الجزيئات المركّبة التى توجد فى تنظيم مكانى ووظيفى فريد، وبالمقارنة فإن المادة غير الحية المنتشرة حولنا والتى تتمثل فى التربة والصخور غالبا ما تتكوّن من خليط عشوائى من المواد الكيميائية البسيطةوالتى تحتوى نسبيا على درجة منخفضة من التنظيم.

وثالثا فإن كل جزء من أجزاء الكائن الحى يظهر وأن له وظيفة متخصصة، وهذا حقيقى ليس فقط بالنسبة للتركيبات المرئية مثل الأجنحةوالعيون والأزهار والأوراق

والبذور بل أيضا بالنسبة للتركيب الداخلى للخلايا مثل النواه والأغشية الخلوية والريبوسوم. بالإضافة إلى ذلك فإن كل مجموعة من المواد الكيميائية مثل الليبيدات والبروتينات والأحماض النووية لها أيضا وظائف متخصصة. وأخيرا فإن الكائنات الحية لها القدرة على استخلاص الطاقة من البيئة المحيطة وتحويلها إلى صورة مناسبة لاستخدامها فى عمليات البناء والمحافظة على تركيبها الداخلى. وبالمقارنة فإن المادة غير الحية ليس لها القدرة على الاستفادة من الطاقة الخارجية، وفى الحقيقة فإن المادة غير الحية تنحل إلى حالة ذات عشوائية أكبر عند امتصاصها لطاقة خارجية سواء فى صورة حرارة أو ضوء.

التركيب العنصرى للمادة الحية يختلف عن المادة غير الحية

يختلف التركيب العنصرى للمادة الحية عن التركيب العنصرى للمادة غير الحية، ومن الواضح أن بعض العناصر الكيميائية تكون ملائمة لتكوين جزيئات الكائنات الحية دون العناصر الأخرى. فمن بين ٩٢ عنصراً كيميائياً تنتشر فى القشرة الأرضية فإن ٢٧ عنصراً فقط وجدت أنها عناصر مهمة فى الكائنات الحية المختلفة (جدول ١ ـ ١). بالإضافة إلى ذلك فإن أربعة عناصر وهى الهيدروجين والاكسجين والكربون والنتروجين تُشكّل اكثر من ٩٩٪ من كتلة معظم الخلايا الحية. وبذلك فإنه يمكن الإفتراض أن المركبات التى تتكون من إرتباط هذه العناصر الأربعة لها ملائمة فريدة فى بناء الجزيئات البيولوجية، فتتفاعل هذه العناصر الأربعة مع بعضها بالمشاركة الالكترونية مُكونة عدداً كبيراً من المركبات العضوية. كما أن ثلاثة من هذه العناصر (الكربون والنتروجين والاكسجين) لها القدرة على المشاركة بالكترون واحدا أو اثنين مكونه روابط فردية أو مزدوجة على التوالى.

ولذرات الكربون خاصية أخرى هى قُدرتها على الارتباط مع ذرة كربون أو أكثر مُكوّنه سلسلة كربونية خطيه أو متفرعه أو حلقيّة لعدد كبير من الجزيئات العضوية. ونظرا لقدرة ذرات الكربون على تكوين روابط تساهميه مع الهيدروجين والاكسجين والنتروجين والكبريت وغيرها من الذرات، فإنه يمكن إدخال عدد كبير من المجموعات الكيميائية الفعّاله فى الجزيئات البيولوجية.

جدول ١ـ١

العناصر المكونه للأنظمة الحية

العناصر المكونه للروابط التساهمية		الحديد	Fe
(كل الكائنات)		النحاس	Cu
الهيدروجين	H	الزنك	Zn
الاكسجين	O	الكوبلت	Co
الكربون	C	العناصر النادرة (بعض الكائنات)	
النتروجين	N	اليود	I
الفوسفـور	P	الموليبدنيم	Mo
الكبريـت	S	الفاناديم	V
العناصر التى توجد فى صورة أيونيه		النيكل	Ni
(كل الكائنات)		الكروميوم	Cr
الصوديوم	Na^{+}	الفلور	F
البوتاسيوم	K^{+}	السلينيوم	Se
المغنسيوم	Mg^{2+}	السليكون	Si
الكالسيوم	Ca^{2+}	القصدير	Sn
الكلور	Cl^{-}	البورون	B
العناصر النادرة (كل الكائنات)		الزرنيخ	As
المنجنيز	Mn		

والاكسجين (O_2) يذوب فى الماء وبذلك يكون متاحا لكل الكائنات. بالإضافة إلى ذلك فإنه يمثل العنصر الثالث (بعد الفلور والكلور) من ناحية المقدرة على استقبال الالكترونات، وعلى ذلك فإن نقل الالكترونات من معظم الجزيئات الأخرى إلى O_2 يولِّد طاقة، وتعرف هذه العملية بالتنفس والتى توفر معظم الطاقة للخلايا التى لا تقوم بعملية البناء الضوئى.

الروابط التى تتكون بواسطة الفوسفور أو الكبريت غالبا ما تكون غير ثابتة فى وجود الماء، ولذلك فإن تكوين هذه الروابط يحتاج إلى إضافة كمية كبيرة من الطاقه. ونظرا لأن هذه الطاقة تتحرر من هذه الروابط عند تفككها فإن الجزيئات التى تحتوى على الفوسفور مثل الادينوزين ثلاثى الفوسفات ATP ، والتى تحتوى على الكبريت مثل أسيتايل مرافق إنزيمى A تكون مناسبة لدورها كحاملات للطاقة فى الأنظمة الحية.

الأيونات أحادية الذرة مثل Na^+ و K^+ و Ca^{2+} و Mg^{2+} تقوم بوظائف غير متخصصة نسبيا فى الكائنات مثل المحافظة على الإتزان الاسموزى وتكوين متدرج أيونى فى عملية الإتصال العصبى والإنتقال النشط ومعادلة الشحنات على الجزيئات الكبيرة.

بالإضافة إلى ذلك فإن بعض العناصر النادرة قد أُختيرت بدون شك نظرا لخواصها الالكترونية المميزة، مثال ذلك الحديد والنحاس والتى يمكن أن توجد فى أحدى صورتى تاكسدها الاثنتين. هذه العناصر تكون مناسبه للدور الذى تقوم به فى المراكز النشطة للبروتينات التى تقوم باستقبال ونقل الالكترونات مثل السيتوكرومات.

الأقسام الرئيسية للجزيئات البيولوجية فى الخلايا عبارة عن جزيئات كبيرة

معظم المواد التى توجد فى الكائنات الحية هى مركبات عضوية للكربون، والتى ترتبط فيها ذرات الكربون تساهميا مع ذرات أخرى من الكربون أو الهيدروجين أو الأكسجين أو النتروجين. والمركبات العضوية فى المادة الحية توجد منها أنـواع عديدة، بالإضافة إلى ذلك فإن الجزء الاكبر منها عبارة عن جزيئات كبيرة macromolecules ، مثال ذلك خلية بكتريا القولون E.coli وهى أصغر وأبسط الخلايا تحتوى على عدد كبير من الجزيئات العضوية المختلفة (جدول ١ ــ ٢). فتحتوى الخلية الفردية من بكتريا القولون E.coli على ما يقرب من ٥٠٠٠ نوع مختلف من المركبات العضوية بخلاف الماء وبعض الأيونات غير العضوية. ويعتبر الماء اكثر المركبات انتشاراً ليس فقط فى بكتريا القولون ولكن فى كل أنواع الخلايا والكائنات. من ناحية أخرى فإن الأيونات غير العضوية تُشكِّل جزءاً صغيراً من المادة الصلبة.

جدول ١ - ٢

أنواع الجزيئات البيولوجية فى بكتريا القولون E.coli

	٪من الوزن الكلى	العدد التقريبى لأنواع الجزيئات
المـــــاء	٧٠	١
البروتينات	١٥	٣٠٠٠
الأحماض النووية		
DNA	١	١
RNA	٦	١٠٠٠٫
عديدات السكر	٣	٥
الليبيدات	٢	٢٠
الوحدات البنائية والمركبات الوسيطة	٢	٥٠٠
الأيونات غير العضوية	١	٢٠

كل المادة الصلبة تقريبا فى خلية بكتريا القولون وفى كل أنواع الخلايا هى مركبات عضوية والتى توجد فى أربع صور: البروتينات proteins والأحماض النووية nucleic acids وعديدات السُكّر polysaccharides والليبيدات lipids. تُشكّل البروتينات الجزء الاكبر من الماده الحية ليس فقط فى خلايا بكتريا القولون ولكن فى كل أنواع الخلايا، والبروتينات هى النواتج المباشرة للنشاط الجينى فى كل صور الحياة. تؤدى البروتينات وظائف متعددة، فعدد كبير منها يقوم بنشاط حفزى مثل الإنزيمات والبعض الآخر يعمل كعناصر بنائية فى الخلايا والأنسجة. كما توجد بعض البروتينات فى الاغشيه الخلويه حيث تحفز نقل بعض المواد إلى داخل أو خارج الخلية. الأحماض النووية التى تشمل حمض دى اوكسى ريبو نيوكلييك deoxyribonucleic acid (DNA) وحمض ريبونيو كلييك ribonucleic acid (RNA) تقوم بنفس الوظيفة فى كل الخلايا وهى تخزين ونقل وترجمة المعلومات الوراثية. فبينما يستخدم DNA فى

تخزين المعلومات الوراثية، فإن الأنواع المختلفة من RNA تساعد فى ترجمة هذه المعلومات إلى بروتين.

عديدات السُكَّر تقوم بوظيفتين أساسيتين فى جميع الخلايا. بعضها مثل النشا تُستخدم كصورة مُخزّنه للطاقة، أما البعض الأخر مثل السليلوز يعمل كعنصر تركيبى خارج الخلايا. الليبيدات تقوم أيضا بوظيفتين فى جميع الخلايا إما كعناصر بنائية فى الأغشية الخلوية أوكصورة مُخزّنة للطاقة.

تشترك البروتينات والأحماض النووية وعديدات السُكَّر فى خاصية عامة وهى كبر وزنها الجزيئى ولذلك يطلق عليها جزيئات كبيرة. فالوزن الجزيئى للبروتينات يتراوح ما بين ٥٠٠٠ إلى أكثر من مليون، وعديدات السكر مثل النشا قد يصل وزنها الجزيئى إلى عدّة ملايين، أما الأنواع المختلفة من الأحماض النووية فوزنها الجزيئى كبير جداً قد يصل إلى البليون. جزيئات الليبيدات من ناحية أخرى، وزنها الجزيئى صغير فى المدى من ٧٥٠ إلى ١٥٠٠ ولذلك لا توضع ضمن الجزيئات الكبيرة.

الوزن الجزيئى والدالتون Dalton

الكتل الذرية والجزيئية تُنسب إلى كتلة نظير الكربون ١٢ (^{12}C) والذى عرفت كتلته الذرية بـ ١٢ وحدة. والكتلة الحقيقيه للذرة تساوى ١٢ دالتون Dalton وعلى ذلك فإن الدالتون الواحد يساوى ١,٦٦١×١٠$^{-٢٤}$ جرام. كتلة الجزيئات يمكن أن تعطى بالدالتون وتساوى عدديا الوزن الجزيئى Molecular Weighl (MW) مع ذلك فإن الوزن الجزيئى يشير إلى الكتلة المولارية (جرام لكل موال) ولذلك من الخطأ استخدام الدالتون كوحدة للوزن الجزيئى. والدالتون يكون اكثر فائدة فى الاستخدام فى التركيبات مثل الكروموسومات والريبوسومات والميتوكوندريا والفيروسات والخلايا، بينما لا يكون مناسب استخدام الوزن الجزيئى فى هذه الحالة.

الجزيئات البيولوجية الكبيرة مبلمرات تُبنى من عدد صغير من الوحدات البنائية

بالرغم من أن الكائنات الحية تحتوى على عدد كبير من الجزيئات البيولوجية الكبيرة والتى تتمثل فى الأعداد الكبيرة جداً من البروتينات والأحماض النووية، فهناك بعض القواعد التى تشكّل أساساً لتبسيط تركيبها. فالجزيئات البيولوجية الكبيرة عبارة عن مُبلمرات polymers تبنى من عدد صغير من الوحدات البنائية building block، بالإضافة إلى ذلك فإن كل الكائنات الحية تستخدم نفس الوحدات البنائية فى تكوين الجزيئات الكبيرة. فالبروتينات فى كل أنواع الكائنات تُبنى فقط من عشرين حمض أمينى مختلف والتى تنتظم فى تتابع خطى مختلف لتكوِّن سلاسل طويلة. وبنفس الطريقة فإن الأحماض النووية فى كل الكائنات الحية تُبنى من ثمانية أنواع مختلفة من النيوكليوتيدات والتى تنتظم فى تتابع مختلف. تشترك البروتينات والأحماض النووية فى خاصية هامة وهى أنهما جزيئات كبيرة حاويه للمعلومات informational macromol-ecules ، فكل بروتين وحمض نووى يحتوى على معلومات متضمنه فى تتابع الوحدات البنائية.

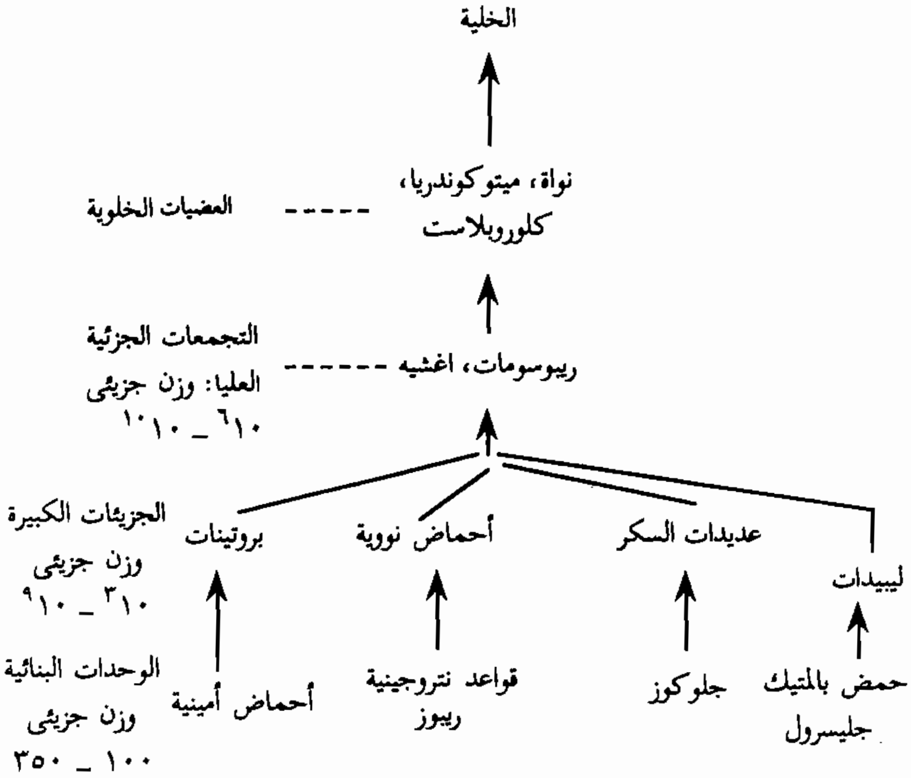
تُبنى عديدات السُكّر من أنواع محدوده من الوحدات البنائية، مثال ذلك النشا والسليلوز تتألف من سلاسل طويلة تحتوى على نوع واحد من الوحدات البنائية وهو الجلوكوز. تُبنى الليبيدات أيضا من عدد قليل نسبيا من الوحدات البنائية، فتحتوى معظم الليبيدات على واحد أو اثنين أو ثلاثة أحماض دهنية طويلة السلسلة والتى يُمثل حمض البالمتيك وحمض الأولييك أهمها. عدد كبير من الليبيدات يحتوى أيضا على كحول الجليسرول والبعض يحتوى على حمض الفوسفوريك.

المبلمرات البيولوجية لها خاصيتين عامتين: الأولى، أنها تحتوى عادة على نوع واحد أو نوعين من الروابط التى تربط الوحدات البنائية بعضها ببعض، وعلى ذلك فإن ابتنائها يكون بسيطا حيث يتم بواسطة إنزيم واحد أو عدد قليل من الإنزيمات مع وجود ميكانيكية إضافية عندما يكون من الضرورى تحديد تتابع الوحدات البنائية. وثانيا، فإن

تكوين الروابط بين الوحدات البنائية فى المبلمرات البيولوجية يتم بفقد جزيئات الماء وهو التفاعل الذى يستهلك طاقة بينما تفككها يتم باضافة جزيئات الماء مع انفراد الطاقة، ولذلك فإن التفاعل الأخير هو المفضّل لكنه لا يتم بمعدل محسوس فى عدم وجود العامل الحفّاز. لذلك فإن المبلمرات البيولوجية تكون ثابتة من الناحية الحركية ولكنها ليست ثابتة ثرموديناميكيا.

التدرج التركيبى للتنظيم الجزيئى للخلايا

من الواضح أن هناك تدرجًا بنائيا فى التنظيم الجزيئى للخلايا، فقد أوضحنا فى الفقرة السابقة كيف ترتبط الوحدات البنائية لتكوّن الجزيئات البيولوجية الكبيرة. والوحدات البنائية تعتبر صغيرة بالمقارنة بالجزيئات البيولوجية الكبيرة، مثال ذلك الحمض الأمينى ألآنين يكون طوله أقل من ٧ أنجستروم، بينما بروتين الهيموجلوبين وهو البروتين الحامل للاكسجين فى خلايا الدم الحمراء يتألف من حوالى ٦٠٠ حمض أمينى فى هيئة سلسلة طويلة تنطوى حول نفسها مكونه شكل كرّى يبلغ قطره ٦٥ أنجستروم. تتحد الجزيئات البيولوجية الكبيره من الأنواع المختلفة لتكوّن تجمعات جزيئية عليا supramo-lecular assembeies مثل الريبوسومات ribosomes، وهى تجمعات جزيئية من البروتينات والأحماض النووية. إرتباط الجزيئات الكبيره فى التجمعات الجزيئية العليا لا يتم بواسطة الروابط التساهمية ولكن بواسطة قوى ضعيفة غير تساهمية مثل التداخلات الالكتروستاتيكة والتداخلات الكارهه للماء والروابط الهيدروجينية وقوى ڤان ديرفالس. إتحاد التجمعات الجزيئية العليا مع بعضها يؤدى إلى تكوين العضيات الخلوية cell orga-nells مثل النواه والميتوكوندريا والكلوروبلاست وغيرها (شكل ١ ـ ١).



شكل ١ ـ ١

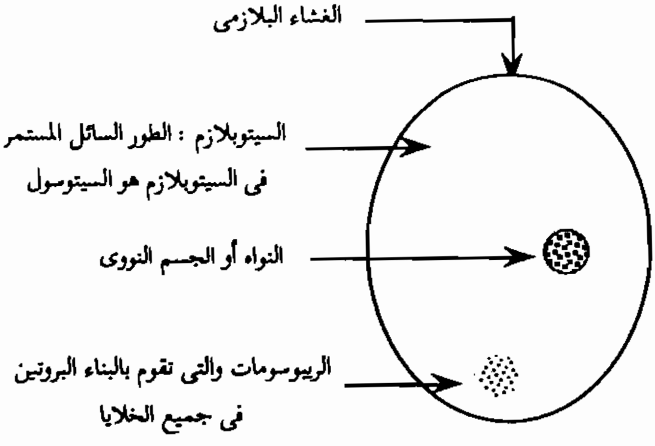
التدرج التركيبى للتنظيم الجزيئى للخلايا

بالرغم من ان الوحدات البنائية تعتبر صغيرة جداً بالنسبة للخلايا وعُضّياتها فإنها قد تؤثر على شكل ووظيفة هذه التجمعات الجزيئية الكبيره. مثال ذلك مرض أنيميا الخلايا المنجلية sickle cell anemia الوراثى والذى يكون فيه جزئ الهيموجلوبين الحامل للاكسجين فى خلايا الدم الحمراء غير نشط يرجع إلى الإندماج غير الطبيعى لاثنين من الأحماض الأمينية فى الهيموجلوبين الذى يحتوى تقريبا على ٦٠٠ حمض أمينى.

الخلية هى الوحده البنائية والوظيفية للكائنات الحية

تتكون كل الكائنات الحيه من الخلايا ـ وهى حجيرات صغيره يحدها من الخارج غشاء ومملوءه بمحلول مائى مركز يحتوى على العناصر الكيميائية المختلفة. وأبسط الكائنات الحية مثل البكتريا تتكون من خليه واحده، والكائنات الراقية مثل الإنسان تحتوى على عدد كبير جداً من الخلايا (حوالى 10^{14} خلية فى الشخص الواحد) التى تتجمع فى مجموعات مختلفة من الخلايا (أنسجة) يقوم كل منها بوظيفة متخصصة وترتبط ببعضها بواسطة نظام إتصال مُركّب. فالخلية بذلك تُشكّل الوحده البيولوجية أو الوحده البنائيه والوظيفية للكائنات الحية.

توجد أنواع مختلفة من الخلايا التى تختلف بدرجة كبيرة فى الحجم والشكل والوظيفة، وبالرغم من هذه الاختلافات فإن الخلايا المختلفة تتشابه فى التركيب الأساسى (شكل ١ ـ ٢). فتحاط كل خليه من الخارج بغشاء رقيق الذى يجعلها مستقلة فى



شكل ١ ـ ٢

تحتوى جميع الخلايا على غشاء بلازمى وسيتوبلازم وريبوسومات ونواه أو جسم نووى. وسنرى فيما بعد أن هناك نوعين من الخلايا التى تختلف فيما بينها فى محتوياتها من بعض الجسيمات (العضّيات) الأخرى.

محتوياتها ومكتفية ذاتيا وذلك بفصل الخلية عن الوسط المحيط. هذا الغشاء الذى يعرف بغشاء الخلية أو الغشاء البلازمى يتميز بنفاذيه انتقائيه فيسمح بدخول المواد والأملاح التى تحتاجها الخلية ولكنه فى نفس الوقت يستبعد دخول المواد غير المرغوبة وذلك لاحتواء هذه الأغشية على فتحات (بوابات) وانظمه نقل خاصة. وتقوم الاغشية البلازمية فى كل الخلايا بنفس الوظيفة كما أنها تتشابه فى تركيبها حيث تتألف من الليبيدات والبروتينات.

يُحيط الغشاء البلازمى بالسيتوبلازم الذى يتم فيه معظم التفاعلات الكيميائية، وينغمر فى السيتوبلازم عدد من العُضّيات (الجسيمات) الخلوية التى تشمل الريبوسومات والتى توجد فى جميع الخلايا حيث تشارك فى بناء البروتين. كما تحتوى جميع الخلايا أيضا إمّا على نواه أو جسم نووى الذى يتم فيه تخزين وتكرر الماده الوراثيه.

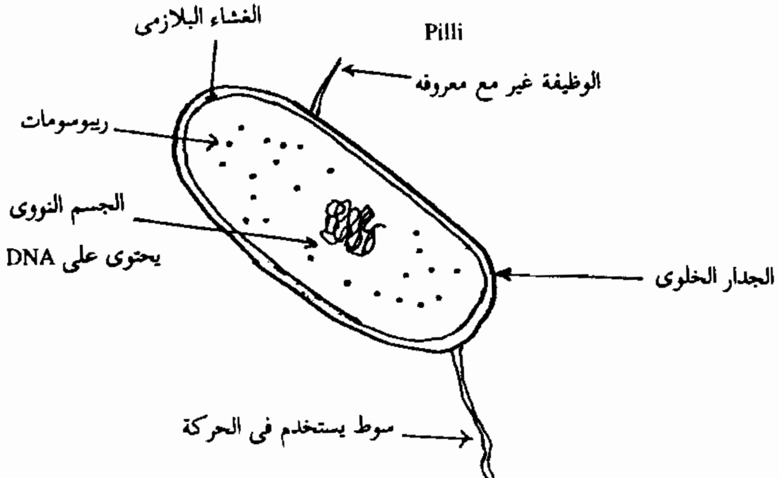
بالإضافة إلى هذه العضّيات يوجد عدد آخر من العضّيات الأخرى التى يقتصر وجودها على نوع معين من الخلايا. فالميتوكوندريا وهى أنظمة توليد الطاقة توجد فى كل الخلايا الهوائية، والكلوروبلاست التى يتم فيها عملية البناء الضوئى يقتصر وجودها على النباتات الخضراء. أما الفجوات العصاريه فتوجد فى معظم الخلايا النباتية حيث تستخدم فى نقل وتخزين المواد المغذّية والأيضات ومخلفات الأيض. وبينما تحتوى الخلايا الحيوانية على غطاء (غلاف) خلوى cell coat يتألف من معقد البروتين وعديدات السُكّر والذى يحيط بالغشاء البلازمى من الخارج، فإن خلايا النباتات وخلايا عدد كبير من الطحالب يحاط غشائها البلازمى بطبقة صلبة تتألف أساساً من السليلوز يطلق عليها جدار الخلية cell wall. خلايا البكتريا الحقيقية والطحالب تحاط أيضا بجدار صلب ولكنه يتكون من عديدات سُكّر غير السليلوز.

يوجد قسمان رئيسيان من الخلايا: الخلايا أوليه النواه والخلايا مميزه النواه

فى عام ١٩٥٧ اقترح دوفرتى Dougherty استخدام الاصطلاحان غير مميزه النواه (أولية النواة) procaryotes ومميزه النواه (حقيقية النواة) eucaryotes لوصف الخلايا، وهذان

الاصطلاحان شاع استخدامهما في الوقت الحاضر. تحتوى الخلايا أوليه النواة على أقل تنظيم داخلى ولا تحتوى على عضيّات خلويه محاطة بأغشيه. بالإضافة إلى ذلك فإن المادة الوراثية فيها لاتحاط بغشاء نووى ولا يوجد DNA فيها مرتبطا مع الهستونات، وفى الحقيقة فإن الهستونات وهى بروتينات قاعديه لا توجد فى الخلايا غير مميزه النواه. الخلايا مميزه النواه من ناحية أخرى تحتوى على درجة كبيرة من التنظيم الداخلى وتحتوى على نواه مُركّبة تحاط بغشاء نووى مزدوج يوجد بداخلها DNA مرتبطا بالهستونات.

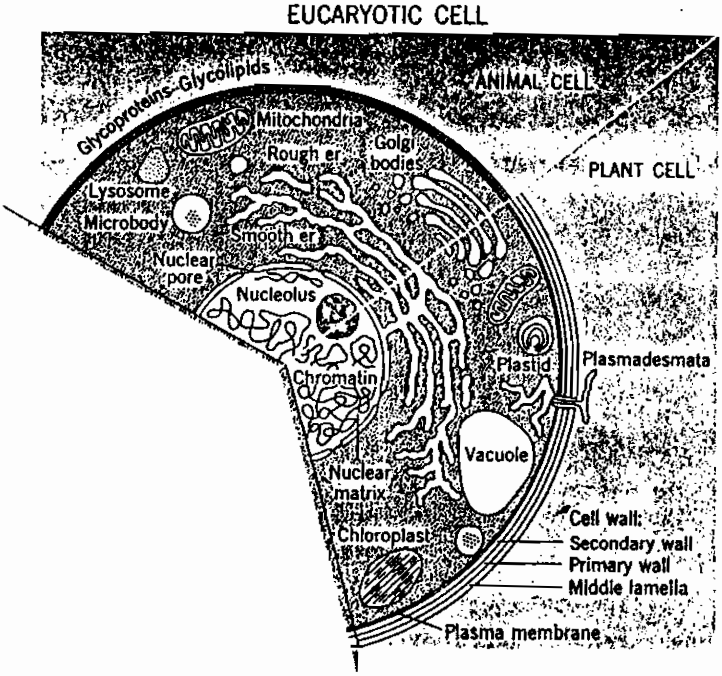
تشمل أوليه النواه على ما يقرب من ٣٠٠٠ نوع من البكتريا والتى تشمل الطحالب الخضراء المزرقّة. وتعتبر البكتريا أبسط الكائنات وحيدة الخلية وتوجد فى معظم البيئات الطبيعية وتأخذ شكل كروى أو عصوى وغالبا ما تحتوى على جدار خلوى يحيط بالغشاء البلازمى (شكل ١ ـ ٣). تنقسم البكتريا بمعدّل سريع إلى خليتين بالانقسام الثنائى. وبالرغم من بساطه تركيب البكتريا فإنها تقوم بعمليات كيميائية متعدده الأوجه، فتوجد بعض أنواع من البكتريا التى يمكن أن تستخدم أنواع مختلفه من الجزيئات العضوية كغذاء والبعض الآخر يمكن ان يستخدم CO_2 و N_2 كمصدر للكربون والنتروجين على التوالى. والبكتريا تقوم بعدد كبير من التفاعلات الكيميائية لتوليد الطاقة وابتناء كل الجزيئات العضوية التى تحتاجها.



شكل ١ ـ ٣

بكتريا القولون E.coli نموذج للخلايا أولية النواة

تتميز الخلايا مميزه النواه فى إحتوائها على نواه التى تحتوى على معظم جزيئات DNA فى الخلية. بالإضافة إلى ذلك فإن سيتوبلازم هذه الخلايا يحتوى على عدّه عُضّيات مميزة أكثرها أنتشاراً الميتوكوندريا والكلوروبلاست. وبينما تعتبر الميتوكوندريا أحد معالم الخلايا مميزه النواه فإن الكلوروبلاست يقتصر وجودها على الخلايا مميزه النواه التى لها القدرة على الابتناء الضوئى (شكل ١ ـ ٤).



شكل ١ ـ ٤
مقارنة للخلايا مميزة النواة فى الحيوان والنبات

الخلايا مميزة النواة تحتوى أيضا على أنظمه غنية بالأغشية وهى الشبكة الاندوبلازمية وأجهزة جولجى والليسوسومات. تشارك الشبكة الاندوبلازمية فى إبتناء الليبيدات والبروتينات وكذلك اخراج المواد المرغوب إفرازها خارج الخلية. أجهزة جولجى تشارك فى إبتناء ونقل الجزيئات العضوية المختلفة. الليسوسومات وهى عبارة عن حويصلات دقيقة محاطة بغشاء تخزن الانزيمات اللازمة لعمليات الهضم الداخلى وبذلك تحجب هذه الأنزيمات عن مهاجمة البروتينات والأحماض النووية للخلية ذاتها. بيروكسى سوم Per-oxisome حويصلات محاطة بغشاء تقوم بتكوين وهدم البيروكسيد فى الخلية الحيوانية النموذجية.

الخلايا مميزة النواه يمكن أن تنقسم لاجنسيا مثل الخلايا غير مميزة النواه ولكن يتم ذلك بعملية مركّبة نسبيا تُعرف بالانقسام الميتوزى mitosis . والخلية الجرثومية للكائنات مميزة النواه يمكن أن تدخل فى تزاوج جنسى مركّب يشتمل على تبادل الجينات.

خلايا الحيوانات الراقية والنباتات الراقية والفطريات هى خلايا مميزه النواه. ويوجد أيضا عدد من الكائنات وحيده الخليه ومميزه النواه التى تشمل أنواعاً متعدده من البروتوزواً والدياتومات والخميره والفطريات اللزجة.

الخلايا فى الكائنات متعدده الخلايا تصبح متخصصه ومتعاونه

الكائنات وحيده الخليه مثل البكتريا والحيوانات الأولية (بروتوزوا) قد نجحت فى التأقلم مع الظروف البيئية المختلفة، فتشكل هذه الكائنات اكثر من نصف الكتلة الحيه على الكره الأرضية. وبخلاف الحيوانات الراقيه فإن عدداً كبير من الكائنات وحيده الخلية يمكن أن تبنى كل المواد الضرورية لها من مواد أوليه بسيطة. ما هى إذن الميزه الانتخابية للكائنات متعدده الخلايا؟. الإجابة على ذلك هو أن الكائنات متعدده الخلايا يمكن ان تستخدم موارد لايمكن استخدامها بكفاءه بواسطة الكائنات وحيده الخلية. كما ان الكائنات متعدده الخلايا يمكن ان تقوم بأنشطة متعدده تتطلب تخصص وتعاون خلايا الكائن مع بعضها. فتظهر الخلايا فى الكائنات متعدده الخلايا خاصيتين أساسيتين هما

التخصص والتعاون، وبواسطة التخصص والتعاون تُؤلف الخلايا المتحدة كائن متكامل له كفاءة مرتفعه فى النشاط والتفاعل مع البيئة.

معظم الكائنات متعددة الخلايا تتألف من مجموعة من الخلايا التى تنشأ من خلية واحده وهى البويضة المخصبة، أى أن خلايا الكائن متعدد الخلايا تكون متماثلة وراثيا ومع ذلك تختلف هذه الخلايا فى الشكل والوظيفة. ففى الحيوان مثلا تتخصص بعض الخلايا كعضلات والبعض الآخر كخلايا عصبية والبعض الآخر كخلايا دم وهكذا. وهذه الخلايا تحتوى على نفس الجينات، كيف ينشأ هذا الاختلاف فى الشكل والوظيفة والذى يُعرف بتميز الخلية cell differentiation ؟. يتم تميز وتخصص الخلايا فى مرحلة الجنين، وفى عدد قليل جداً من الحالات يتم تخصص الخلية بفقد كلى أو جزئى للماده الوراثية، أحد الأمثلة لذلك هى خلايا الدم الحمراء فى الثدييات والتى تفقد النواه كليه أثناء فترة التميز. فى معظم أنواع النباتات والحيوانات من ناحية أخرى فإن تخصص الخلايا لا يعتمد على فقد أو اكتساب الجينات (المادة الوراثية) ولكنه يعتمد على تنظيم التعبير الجينى أى نشاط الجينات.

يعتبر الإتصال بين الخلايا فى الكائنات متعدده الخلايا من العوامل الأساسية فى تنظيم النشاط الأيضى وتنظيم النمو والانقسام. ويعتقد أن الإتصال بين الخلايا يتم بثلاثه طرق (١) افراز رسائل كيميائية بواسطة بعض الخلايا التى تنتقل إلى خلايا أخرى تستحث فيها نشاط معين (٢) الاتصال عن طريق جزيئات تتحرر من الغشاء البلازمى للخلية الذى يؤثر فى الخلية المجاوره و(٣) الاتصال عن طريق فجوات إتصال تربط بين سيتوبلازم الخليتين الملتحمتين.

التنظيم البيولوجى للخلايا يتم بتبادل الطاقة مع البيئة

الكائنات الحية على درجة كبيره من التنظيم والذى يظهر فى التركيبات الكبيره كالأعضاء المختلفة وفى التركيبات تحت الخلوية مثل الميتوكوندريا وفى شكل وتنظيم الجزيئات الكبيره. فالعدد الكبير من الذرات فى جزئ البروتين أو الحمض النووى قد أُشتقت من حالتها العشوائية فى البيئة والتى جـمّـعت مع بعضها فى تركيب منتظم.

ويستمر التنظيم فى الخلايا النامية بصوره دائمه بإبتناء الجزيئات الكبيرة من الجزئيات الصغيرة، كما أنه يتم أيضا فى الخلايا غير المنقسمة وذلك بالمحافظة على تنظيمها بعمليات الاصلاح. كيف يتم ذلك من ناحية الحركة الحرارية مع أنه من المعروف أن القانون الثانى للحركة الحرارية ينص على أن كمية التنظيم فى الكون تنخفض دائما. فالاشياء إذا تركت لذاتها مثل الكائنات بعد موتها تصبح أقل تنظيما واكثر عشوائية. لذلك فإن زيادة التنظيم فى الخلايا الحية يجب أن يقابله إنخفاض فى تنظيم بقية الكون، والذى يتم بتحرير حراره من الخلايا باستمرار إلى الوسط المحيط. والحراره هى طاقة فى صوره اضطراب عشوائى للجزيئات، وعلى ذلك فهى تمثل الطاقة فى اكثر صورها العشوائية. تحرير الحراره من الخلايا إلى الوسط المحيط يزيد اذن حركة الجزيئات فى الوسط المحيط ويزيد بذلك درجة عشوائيتها أو عدم تنظيمها.

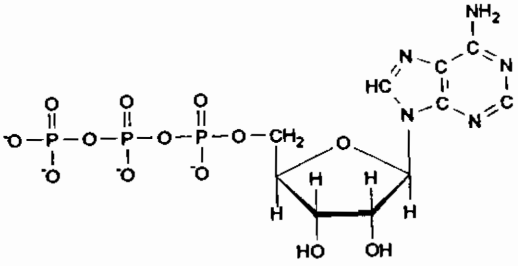
الفقد المستمر للحراره من الخلايا الحية الذى يُموِّل إنشاء التنظيم البيولوجى يحتاج إلى إضافة مستمرة من الطاقة إلى الخلية، وهذه الطاقة يجب أن تكون فى صوره غير الحراره. فالنباتات تشتق هذه الطاقة من الأشعة الكهرومغناطيسية لضوء الشمس، بينما فى الحيوانات تشتق من الطاقة المخزنه فى الروابط الكيميائية فى المركبات العضوية التى تتحصل عليها من الغذاء، ولكن نظرا لأن هذه الجزيئات العضوية تبنى بواسطة كائنات الإبتناء الضوئى مثل النباتات، فإن الشمس تمثل المصدر الوحيد للطاقة لكل أنواع الكائنات. من ذلك يمكن القول أن الكائنات الحية تبنى وتحافظ على تنظيمها وتركيبها المعقد على حساب الطاقة المستخلصه من البيئة المحيطة، وفى نفس الوقت تصبح البيئة أقل تنظيماً واكثر عشوائيه بتحرير الحراره من الكائنات الحيه اليها.

تعتبر البيئة ضرورية للكائنات الحية بصوره مطلقه، ليس فقط كمصدر للطاقة ولكن أيضا كمصدر للمواد الأوليه. لذلك فإنه يمكن إعتبار الأنظمه الحيه نظام مفتوح لأنها تتبادل كل من الطاقه والمادة مع الوسط المحيط.

الكائنات الحيه تستخلص الطاقه وتخزنها وتنقلها فى صوره كيميائية

بالرغم من أن النباتات والحيوانات يتحصلان على الطاقة من البيئة فى صور مختلفه، فإن

كل منهما يُحوّلها إلى طاقة كيميائية أساساً فى صوه أدينوزين ثلاثى الفوسفات adeno-sine triphosphate (ATP) (شكل ١ ـ ٥)، وعلى ذلك فإن الخلايا الحيه تخزن

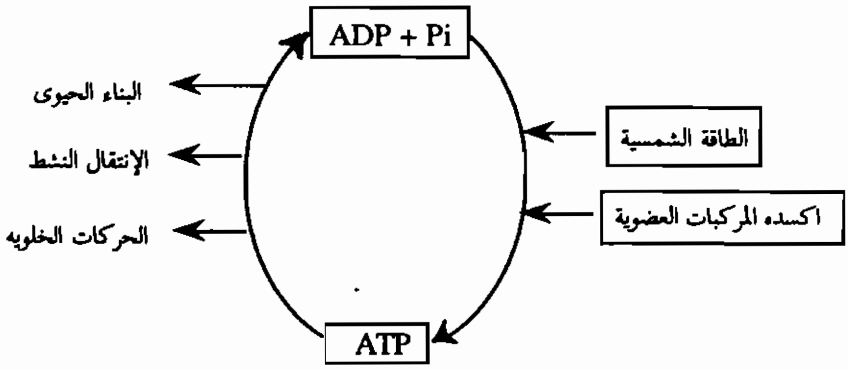


شكل ١ ـ ٥

الادينوزين ثلاثى الفوسفات ATP ، الحامل العام للطاقة الكيميائية فى الخلايا الحية

الطاقة وتنقلها فى صوره طاقة كيميائية. ويعمل الأدينوزين ثلاثى الفوسفات كحامل عام للطاقة الكيميائية فى خلايا جميع الكائنات الحيه وذلك لانه غير ثابت. يمكن للأدينوزين ثلاثى الفوسفات أن ينقل طاقتة إلى جزيئات بيولوجية أخرى، وفى هذا التحول فإن جزئ ATP يفقد مجموعة الفوسفات الطرفيه ويتحول إلى الأدينوزين ثنائى الفوسفات adenosine diphosphate (ADP) الذى تكون طاقته أقل من ATP . وجزئ ADP يُمكن أن يتحول بدوره إلى ATP وذلك بارتباطه بمجموعه فوسفات باستخدام الطاقة الشمسيه فى خلايا البناء الضوئى أو من اكسده الجزيئات العضوية فى الخلايا التى لا تقوم بعمليه البناء الضوئى (شكل ١ ـ ٦).

بذلك يعمل الادينوزين ثلاثى الفوسفات كمركب وسيط أو أداة إرتباط بين شبكتين من التفاعلات الكيميائية فى الخلايا. أحد هذه الشبكات هو حفظ الطاقه المشتقه من البيئة وذلك بفسفره ADP إلى ATP ، أما الشبكة الأخرى فتشمل العمليات المُستخدمه لطاقه ATP وهى بناء العناصر الخلويه من المواد الأولية البسيطه وإنقباض العضلات والحركات الخلوية والنقل النشط خلال الأغشية الخلوية. وهذه العمليات الثلاثة تمثل جزء مهم فى إنشاء التنظيم البيولوجى للكائنات الحيه.

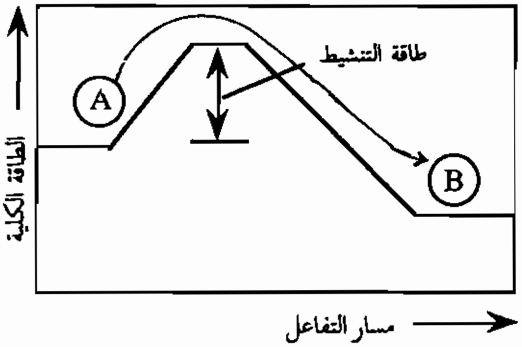


شكل ١ ـ ٦

الادينوزين ثلاثى الفوسفات ATP هو الحامل العام للطاقة الكيميائية فى الخلايا الحيه والذى يربط بين مصادر الطاقه والعمليات المستهلكه للطاقة

الانزيمات وهى عوامل الحفز البيولوجية تُعجِّل سرعه التفاعلات الكيميائية فى الخلايا

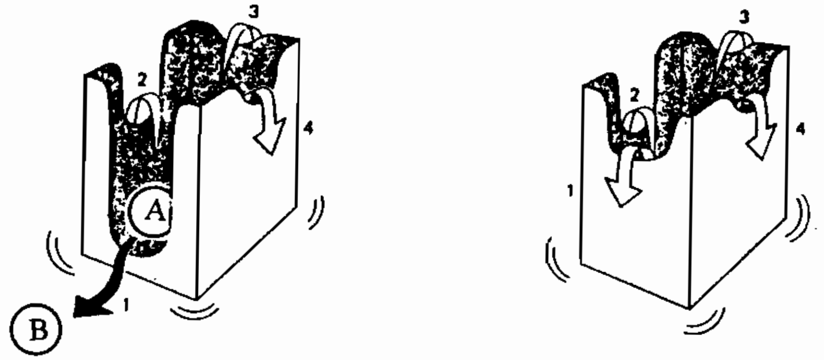
نادرا ما تتم التفاعلات الكيميائية فى الأنظمه البيولوجية بصوره تلقائيه وذلك لوجود حاجز حركى أو حاجز طاقه التنشيط (شكل ١ ـ ٧). وتتغلب الخلايا الحيه على حاجز



شكل ١ ـ ٧

مخطط بيانى يوضح أساس طاقة التنشيط. بالرغم من أن المركب A يمكن أن ينتقل إلى حالة طاقة اقل وثابته بتحوله الى المركب B ، فان هذا الانتقال لايتم إلا اذ حصل المركب A على طاقة تنشيط كافيه ليدخل فى التفاعل.

طاقه التنشيط بواسطه عوامل حفّازه بيولوجية، هذه العوامل الحفازه عباره عن بروتينات متخصصه يطلق عليها الانزيمات enzymes ، ومن أهم خصائص الإنزيمات قوة الحفز الكبيره والتخصص. فترتبط الإنزيمات بالجزيئات البيولوجية بطريقه تُمكّنها من خفض طاقة التنشيط للتفاعلات الخاصة التى يمكن للجزئ المرتبط أن يدخل فيها. وبالخفض الاختيارى لطاقة التنشيط لأحد المسارات أو غيره، تحدد الإنزيمات أى مسارات التفاعل يمكن أن يدخل فيها الجزئ (شكل ١ ـ ٨)، وبهذه الطريقة فإن جزئيات الخلية المختلفة توجه فى مسار تفاعل معين.



شكل ١ ـ ٨

مخطط بيانى يوضح كيف تُوجّه الإنزيمات الجزيئات خلال مسار التفاعل المرغوب. فى هذا النموذج تمثل الكرتان A و B ماده التفاعل وناتج التفاعل، بينما الجدر الاربعه للصندوق تمثل حواجز طاقة التنشيط لأربعه من التفاعلات المختلفة التى يمكن أن يدخل فيها المركب A. فى الصندوق الموجود على اليمين لا يحدث أى من هذه التفاعلات نتيجة لوجود حاجز طاقة التنشيط. فى الصندوق الموجود على اليسار فإن الحفز الانزيمى يخفض طاقة التنشيط فقط للتفاعل رقم ١ وبذلك يسمح لهذا التفاعل بالحدوث.

نجاح الكائنات الحية فى تنفيذ التحولات الكيميائية يرجع أساسا إلى مقدره الخلايا فى بناء عدد كبير من الانزيمات المتخصصه. وكل انزيم عباره عن بروتين له هيئه ثلاثيه الأبعاد والذى يحتوى على مركز نشط active center له المقدره على الارتباط مع

مجموعه من الجزيئات (المواد الخاضعه للتأثير الانزيمى أو مواد التفاعل substrates). ويرتبط الإنزيم مع المادة الخاضعة لتأثيره بحيث يُعجّل سرعه أحد التفاعلات من بين التفاعلات العديده التى يمكن أن تدخل فيها الماده الخاضعة.

بعض مسارات التفاعل التى تحفز بالإنزيمات تقوم بتفكيك المركبات العضويه الكبيره إلى جزيئات صغيرة بغرض إستخلاص الطاقة الكيميائية. والبعض الآخر يبدأ بجزيئات بسيطة ويبنى منها الجزيئات البيولوجية الكبيرة باستخدام الطاقة الكيميائيه. هذه المسارات المختلفه من التفاعلات الكيميائية تمثل أيض الخلايا cell metabolism.

أيض الخلايا يُنظّم بكيفيات مختلفة

الخلية الحيه والتى يبلغ قطرها أقل من ١, ميلليمتر تقوم بتنفيذ عدد كبير من التفاعلات الكيميائية . فتقوم الخليه فى نفس الوقت ببناء آلاف الجزيئات البيولوجية المختلفة وبالمعدّل المناسب لعمل ونمو الخليه، وهى فى نفس الوقت تقوم بهدم الجزيئات العضوية لتوفير الطاقة اللازمة لعمليات البناء. بالإضافة إلى ذلك فإن كل تفاعل يحتاج إلى إنزيم مختلف وهو بذاته ناتج لسلسه كبيره من نقل المعلومات وتفاعلات بناء البروتين، مع ذلك فإن الخليه على درجة كبيره من الثبات. من ذلك يتضح أن الخلايا الحيه يجب أن تحتوى على كيفيات حساسه لضمان تكامل وربط وتنظيم عمليات الأيض. وفى الحقيقة فإن الخلايا تحتوى على وسائل تحكم لتنظيم الأيض والتى تشمل (١) فصل مواقع تواجد الإنزيمات فى الخليه (٢) التحكم فى نشاط وتركيز الإنزيمات (٣) التنظيم عن طريق فعل الهورمونات فى الكائنات الراقية.

الكائنات الحيه لها القدره على التكرار الذاتى بدقه فائقة

من أهم الخصائص المميزه للخلايا الحيه هو قدرتها على التكرار الذاتى self replication بدقه متناهيه لمئات وآلاف الأجيال. وللتكرار الذاتى ثلاثه خصائص عامة وهى: أولاً: أن المعلومات الوراثية مخزنه فى حمض دى اوكسى ريبونيوكلييك Deoxyribonucleic acid (DNA) فى صوره تتابع خطى محدد للنيوكليوتيدات المكونه لـ DNA ، وعلى

ذلك فإن المعلومات الوراثية تشتمل فى أبعاد تحت جزيئية. الخاصية الثانية هى درجة الثبات غير العادية للمعلومات الوراثية المخزنة فى DNA والتى ترجع إلى قاعدة التطابق التركيبى، فسلسلتى DNA يعملا كقالب للنسخ الإنزيمى لحمض DNA جديد. بالإضافة إلى ذلك فإن حدوث أى كسر أو إندماج خاطئ للقواعد فى DNA يتم إصلاحه بواسطة نظام إنزيمى خاص. والخاصية الثالثة هى أن المعلومات الوراثية التى تحمل بواسطة التتابع الخطى للنيوكليوتيدات التى ترتبط ببعضها بالروابط التساهميه فى جزئ DNA يتم التعبير عنها بواسطة الروابط غير التساهميه فى جزيئات البروتين. وهذه الروابط غير التساهمية الضعيفة قد تنشأ بين أجزاء مختلفة فى نفس الجزئ، أو بين الجزيئات المختلفة، وبذلك فهى تحدد التركيب ثلاثى الأبعاد لسلاسل البروتينات ونمط تفاعل هذه الجزيئات مع بعضها.

المراجع

Baker, J.J., and G.E. Allen: Matter, Energy, and Life, 4 th ed., Addison - Wesley, Reading, Mass., 1981.

Callewaret, D.M., and J. Genyea: Basic Chemistry : General, organic, Biological, Worth, New York, 1980.

Coon, E.E., P.K. Stumpf, G.Bruening, and R.H. Doi: outlines of Biochemistry, 5th ed., John Wiley & Sons, New York, 1987.

Dickeroson, R. E., and I. Geis: Chemistry, Matter, and the Universe, Benjamin, Menlo Park, Calif., 1976.

Frieden, E.: "The Chemical Element if Life," Scientific America, 227: 52 - 64, July (1972).

Lehninger, A.L.: Principles of Biochenistry, Worth, New York 1982.

Mohler, H.R., and E.H. Cordes: Biologicae Chemistry, 2 nd ed., Harper and Row, New York, 1971.

Orgel, L.: The origin of Life: Molecuees and Natural Selection, Wiley, New York, 1973.

Strayer, L.: Biochenistry, 2 dn ed., Freeman, San Francisco, 1981.

Wood, W.B., J.H. wilson, R.M, Benbow and L.E. Hood: Biochemistry: A Problem Approach, Benjamin, Menlo Park Calif., 1974.

تمارين

١ ـ أجب عن الأسئلة التالية بصح أو خطأ. وإذا كانت الإجابة بخطأ فاشرح لماذا؟

(أ) العناصر الأربعة الأكثر انتشاراً فى الأنظمة الحية هى أيضا أكثر العناصر انتشاراً فى المادة غير الحية.

(ب) O ، N و C هى العناصر التى لها القدرة على تكوين روابط مزدوجة فى الأنظمة الحية.

(جـ) الاكسجين هو العنصر الثالث فى الترتيب من ناحية كونه مستقبل للالكترونات.

(د) معظم المبلمرات البيولوجية تكون ثابتة من الناحية الحرارية الحركية (الثرمودنياميكية).

(هـ) الادينوزين ثلاثى الفوسفات هو الحامل العام للطاقة فى الأنظمة الحية.

٢ ـ (أ) كل أنواع الجزيئات فى الكائنات الحية تقريبا تبنى من .... نوع مختلف من الجزيئات الصغيرة.

(ب) الأقسام الأربعة المختلفة من الوحدات البنائية فى كل الكائنات الحية هى ....، .... ، .... و................. .

(جـ) الأحماض النووية مبلمرات من ....

(د) البروتينات مبلمرات من ....

٣ ـ (أ) ما هى الاختلافات بين الكائنات الحية والمادة غير الحية.

(ب) كيف تحافظ الكائنات الحية على تنظيمها الداخلى.

(جـ) ما هو الدور الذى تقوم به عوامل الحفز البيولوجية (الإنزيمات) فى التفاعلات البيوكيميائية.

فصـــل ٢

المـــــاء

Water

يعتبر الماء أكثر المواد إنتشاراً فى الأنظمة الحية حيث يمثل ٧٠٪ أو أكثر من كتلة المادة الحية، فالماء يساهم إلى جانب غيره من المواد الأخرى كمركب أساسى فى تكوين البناء الداخلى الموحّد للخلية والذى يُعزى إليه ذلك التنظيم الدقيق للعمليات المميزة للأنظمة الحية.

بالرغم من أن الماء مركب ثابت كيميائيا إلا أن له خواص فريدة تميُّزه عن السوائل الأخرى. فمن المعروف الآن أن الماء وناتج تأيُّنه H^+ و OH^- تحدد الخواص التركيبية والبيولوجية لعديد من العناصر الخلويه والتى تشمل البروتينات والأحماض النووية والأغشية الخلوية وغيرها. ونظرا لأن الماء يُمثّل الطور المستمر للأنظمة الحية فإنه يُشكّل الوسط الذى تنتقل خلاله نواتج الأيض والأيونات، وهو أيضا الوسط الذى تتم فيه التفاعلات البيولوجية وانتقال الطاقة الكيميائية. وبذلك يمكن تقييم وفهم الأهميه الكبيرة للماء فى عمليات النشاط الحيوى وقدرته على أن يُشكّل أساس الحياة.

الخواص الفيزيائية غير العادية للماء ترجع للروابط الهيدروجينية

للماء نقطة انصهار ونقطة غليان وحراره تبخير مرتفعه عن معظم السوائل الشائعة التى تشابه الماء إمّـا فى احتوائها على نفس عدد الالكترونات isoelectronic أو لأن لها

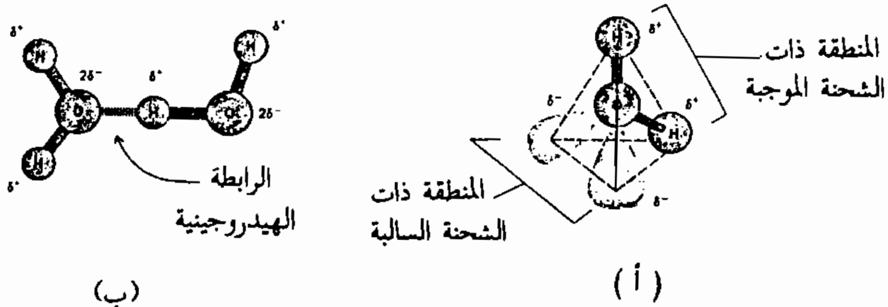
خواص إذابه جيده (جدول ٢ ـ ١). هذه الحقائق تشير إلى وجود قوى تجاذب كبيرة بين جزيئات الماء والتى تعطى الماء السائل قوى تماسك كبيره. مثال ذلك أن حراره التبخير تعتبر مقياس مباشر لكمية الطاقة اللازمة للتغلب على قوى التجاذب بين الجزيئات المتجاوره فى السائل وانفصالها ودخولها فى الحالة الغازية.

جدول ٢ ـ ١

بعض الخواص الفيزيائية للماء وبعض السوائل الشائعة الأخرى

المادة	نقطة الانصهار (مْ)	نقطة الغليان (مْ)	حراره التبخير (سعر/ جرام)
الماء	صفر	١٠٠	٥٤٠
إيثانول	ـ١١٧	٧٨	٢٠٤
أسيتون	ـ٩٥	٥٦	١٢٥
كلوروفورم	ـ٦٣	٦١	٥٩
الأمونيا	ـ٧٨	ـ٣٣	٣٢٧
كبريتيد هيدروجين	ـ٨٣	ـ٦٠	١٣٢

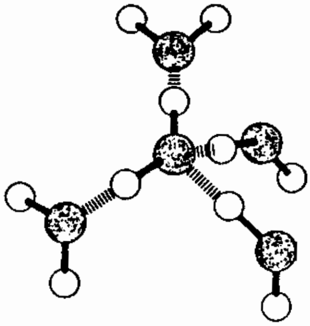
ترجع قوى التجاذب بين جزيئات الماء فى الحالة السائلة إلى التوزيع الالكترونى والبناء الفراغى لجزئ الماء. فنظرا لارتفاع كهروسالبيه electronegativity ذره الاكسجين فإنها تسحب الالكترونات بعيداً عن ذرات الهيدروجين تاركة شحنة جزئيه موجبه (δ^+)على ذرات الهيدروجين (شكل ٢ ـ ١). ونتيجة لهذا الاستقطاب فإن جزئ الماء يصبح جزيئاً كهربيًا ثنائى القطب (جزئ قطبى). ونتيجة لفصل الشحنات الكهربية على جزئ الماء، فإن الجزيئات سوف تنجذب إلى بعضها بواسطة القوى الكهروستاتيكية بحيث تُوجَّـه ذرة الاكسجين السالبة فى أحد الجزيئات فى إتجاه ذره الهيدروجين الموجبة فى جزئ أخر. وهذا النوع من التجاذب الكهروستاتيكى يطلق عليه الرابطة الهيدروجينية (شكل ٢ ـ ١).



شكل ٢ ـ ١

التركيب والخواص الكهربية لجزئ الماء (أ) تركيب وتوزيع الشحنات الكهربية فى الجزئ (ب) الرابطة الهيدروجينية.

ونظرا للتوزيع الفراغى الخاص للالكترونات حول ذره الاكسجين والذى يأخذ شكل هرم رباعى القاعدة tetrahedral (شكل ٢ ـ ١)، فإنه من الناحية النظريه يكون لكل جزئ ماء القدره على تكوين أربع روابط هيدروجينيه مع أربع جزيئات مجاوره (شكل ٢ ـ ٢). ولكن لأن جزيئات الماء فى الحالة السائلة تكون فى حركة مستمره فإن الروابط الهيدروجينية تتفكك وتتكون بصوره مستمره، ويفسر ذلك إنخفاض لزوجة الماء. ولكن فى الثلج يكون كل جزئ ماء ثابتاً فى الفراغ مكونا أربع روابط هيروجينية مع أربع جزيئات أخرى لينتج نظامًا شبكيًا منتظما.



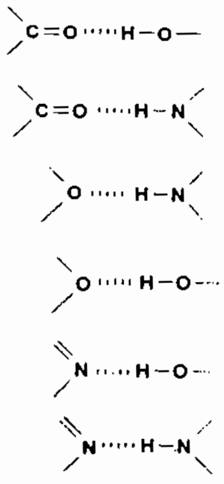
شكل ٢ ـ ٢

كل جزئ ماء له القدره على تكوين أربع روابط هيدروجينية مع أربع جزيئات ماء متجاوره

تعتبر الرابطة الهيدروجينية رابطة ضعيفة بالمقارنه بالربطه التساهميه، فطاقه الرابطه الهيدروجينيه فى الماء تقدر بحوالى ٤,٥ كيلو سعر / مول، بينما طاقة الرابطة O-H فى جزئ الماء تساوى ١١٠ كيلو سعر / مول، ومع ذلك ونظرا لأن عدد الروابط الهيدروجينيه كبير فإنها تمنح قوى تماسك داخليه كبيره للماء السائل.

الروابط الهيدروجينيه تنشأ أيضا داخل أو بين الجزئيات البيولوجية

لا يقتصر تكوين الروابط الهيدروجينيه على الماء ولكن من السهل تكوينها بين ذرات ذات كهروسالبيه مرتفعه مثل الاكسجين والنتروجين وذره هيدروجين ترتبط تساهميا مع ذره أخرى ذات كهروسالبيه مرتفعه (شكل ٢ ـ ٣). ويمكن للرابطه الهيدروجينيه أن تتكوّن بين جزيئان أو بين مجموعتين كيميائيين فى نفس الجزئ. والنوع الأول هو المسئول بالدرجة الأولى عن التجمع الذاتى للجزيئات الكبيره فى الوحدات التركيبية الاكبر فى الخلايا، أما النوع الثانى فيشارك فى ثبات البناء المجسم ثلاثى الأبعاد فى البرونينات والأحماض النووية.



شكل ٢ ـ ٣

بعض الروابط الهيدروجينيه ذات الاهميه البيولوجية

للماء خواص إذابه أفضل من السوائل الأخرى

إن الخواص الكهربائية والرابطه الهيدروجينيه للماء تُضفى على جزيئاته فاعليه كبيره فى خفض التجاذب الكهروستاتيكى وتفكيك الروابط الهيدروجينيه بين الجزيئات الأُخرى. وهذه الخاصية تجعل الماء أفضل مذيب لأنواع عديده من المركبات بالمقارنه بالمذيبات الشائعة الأُخرى.

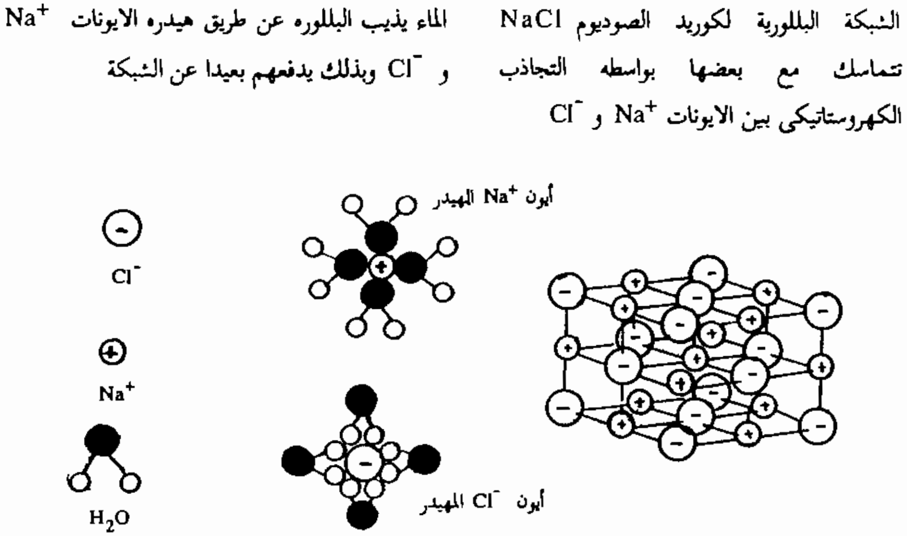
فمعظم الأُملاح البللوريه مثل كلوريد الصوديوم تذوب بسهوله فى الماء، ولكنها لا تذوب تقريبا فى المذيبات غير القطبية مثل الهكسان والكلوروفورم. فالماء يُضعف قوى التجاذب الكهروستاتيكى بعامل يبلغ ٨٠ (وهو ثابت الثنائى الكهربى dielectric constant للماء)، بالمقارنه بالهكسان الذى يبلغ ثابت الثنائى الكهربى له ١,٩ (جدول ٢ ـ ٢). فترتبط الشبكة البللورية للملح مع بعضها إرتباطا قوياً بواسطة قوى التجاذب الكهروستاتيكى بين الأيونات الموجبة والأُيونات السالبة، وعندما يتعرض الملح البللورى (مثل كلوريد الصوديوم) للماء فإن جزيئات الماء القطبيه تنجذب إلى أُيونات الصوديوم Na^+ وأيونات الكلوريد Cl^- فى المحلول، وبذلك تُكوّن جزيئات الماء غلافاً حول الأُيونات

جدول ٢ ـ ٢

ثابت الثنائى الكهربى لبعض المذيبات

المادة	ثابت الثنائي الكهربى (٢٠ ° م)
هكسان	١,٩
بنزين	٢,٣
كلورفورم	٥,١
أسيتون	٢١,٤
إيثانول	٢٤
الماء	٨٠

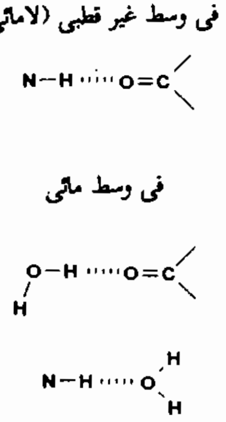
(شكل ٢ ـ ٤). هذا الغلاف المائى ينشأ عنه مجال كهربى والذى يضاد المجال الناتج من الأيونات، وبذلك ينخفض التجاذب الكهروستاتيكى بين الأيونات.



شكل ٢ ـ ٤
يُذيب الماء عدد كبير من الاملاح المتبلوره عن طريق تكوين غلاف مائى حول الأيونات (هيدره الايونات ions hydration).

وبالإضافة إلى قدره الماء على إذابه كثير من المركبات العضوية التى تحتوى على مجموعات متأنية مشحونه مثل مجموعة الكربوكسيل ($-COO^-$) ومجموعة الأمين ($-NH_3^+$)، فإن له القدره أيضا على إذابه عدد كبير من المركبات العضويه التى تحتوى على مجموعه قطبيه أو أكثر مثل الأحماض الأمينيه والسكريات والالدهيدات والكيتونات. وترجع خاصيه الماء على إذابه المواد القطبيه إلى قدره الماء على تكوين روابط هيدروجينيه مع المجموعات القطبيه فى هذه الجزيئات مع تفكيك الروابط الهيدروجينيه الموجوده أصلا بين هذه المجموعات. فإذا نظرنا إلى تأثير جزيئات الماء على الرابطه الهيدروجينيه بين مجموعه الكربونيل ومجموعه الأميد (شكل ٢ ـ ٥)، نجد أن مجموعه (NH) تستبدل بذرات الهيدروجين فى الماء وبذلك تتكون رابطه هيدروجينيه

بين الماء ومجموعه الكربونيل (C = O)، كما أن مجموعة الكربونيل تُستبدل بذره الاكسجين فى الماء وبذلك تتكون رابطه هيدروجينيه أخرى بين الماء ومجموعه الكربونيل.



شكل ٢ ـ ٥

الماء يذيب المركبات القطبية بالتنافس للرابطة الهيدروجينيه. فى الوسط غير القطبى (لامائى) تتكون الرابطه بين مجموعه الكربونيل والأميد فى الجزيئات العضويه. فى الوسط المائى تتنافس جزيئات الماء للرابطه الهيدروجينيه وبذلك تتكون رابطه هيدروجينيه بين ذره الاكسجين فى الماء ومجموعه الأميد، ورابطه هيدروجينيه أخرى بين ذره الهيدروجين فى الماء ومجموعه الكربونيل فى الجزئ.

نقطة الإتزان للتفاعلات الانعكاسيه يعبر عنها كمياً بثابت الاتزان

نظرا لأهميه التأين الإنعكاسى للماء فى وظيفه الخليه، فإننا يجب أن نتعرف على درجة هذا التأين كمياً فى الظروف الخلوية المختلفة. لذلك فإننا سوف نقوم أولا بمراجعه بعض خصائص التفاعلات الكيميائية الانعكاسية، ففى التفاعل الإنعكاسى التالى :

$$A + B \rightleftharpoons C + D \qquad (١)$$

حيث A و B هما المواد المتفاعله و C و D هما نواتج التفاعل، يتناسب معدّل التفاعل الأمامى (من اليسار إلى اليمين) طرديا مع تركيز كل من المادتين المتفاعلتين A و B.

$$V_F = K_F [A] [B] \qquad (٢)$$

حيث تُعبِّر الأقواس عن التركيز المولر، K_F هى ثابت التناسب ويطلق عليه أيضا المعدّل النوعى specif rate أو ثابت معدل التفاعل reaction rate constant.

وبالمثل فإن سرعة التفاعل فى الإتجاه العكسى (من اليمين إلى اليسار) يعبر عنه بالمعادلةالتالية:

$$V_R = K_R [C] [D] \qquad (٣)$$

عند الوصول إلى حاله الاتزان تتساوى سرعتى التفاعل فى الاتجاهين

$$V_F = V_R$$

إذن

$$K_F [A] [B] = K_R [C] [D] \qquad (٤)$$

وبإعاده ترتيب معادله (٤) نحصل على

$$\frac{K_F}{K_R} = \frac{[C] [D]}{[A] [B]} \qquad (٥)$$

نسبه الثابتين K_F / K_R يمكن استبدالها بثابت فردى جديد K_{eq} يطلق عليه ثابت الاتزان equilbrium constant

$$k_{eq} = \frac{[C] [D]}{[A] [B]} \qquad (٦)$$

وثابت الاتزان ثابت لكل تفاعل كيميائى تحت الظروف الموحده من درجة الحراره والضغط. وهنا يجب الإشاره إلى الفرق بين تركيز المواد والتركيز النشط أو التركيز الفعّال لها. فمن المعروف أنه يمكن أن تحدث تداخلات بين جزيئات الماده خاصة فى المحاليل المركزه، وتؤدى هذه التداخلات فى محاليل المواد ان يكون التركيز النشط active concentration أقل من تركيز الماده الحقيقى، ونظرا لان كل ماده لها معامل نشاط يمكن تقديره تجريبيا، فإنه يمكن حساب التركيز النشط لأى ماده من العلاقة:

$$a = C \times \gamma \qquad (٧)$$

حيث a تشير إلى التركيز النشط، C هى تركيز الماده بالمول/ لتر، γ هى معامل النشاط activity coefficient . وقيمه ثابت الإتزان فى هذه الحاله هى النسبة بين حاصل ضرب التركيز النشط للمواد الناتجه من التفاعل إلى حاصل ضرب التركيز النشط للمواد المتفاعله. فى المحاليل المخففه تصبح التداخلات بين جزيئات كل مادة أقل بحيث يمكن فى المحاليل المخففه جداً إعتبار معامل النشاط مساويا للوحده، ويصبح التركيز المولر مساوياً للتركيز النشط. وفى هذا المؤلف لن نحاول ان نفرق بين التركيز المولر والتركيز النشط حيث أن تركيز المواد فى كثير من التفاعلات البيوكيميائيه منخفض جداً.

تأين الماء يعبر عنه بثابت الإتزان

لجزيئات الماء قدره ضعيفه على التأين الانعكاسى لتُعطى أيون الهيدروجين H^+ وأيون الهيدروكسيل OH^-، وبذلك فإن حاله الإتزان يعبر عنها بمعادله (٨).

$$H_2O \rightleftharpoons H^+ + OH^- \qquad (٨)$$

ويجب الإشاره أن أيون الهيدروجين H^+ لا يوجد بهذه الصوره فى المحاليل المائية، ولكنه مثل الأيونات الأخرى يوجد فِى صوره مائيه والتى يطلق عليها أيون الهيدرونيوم hydro-nium ion ، وهذا غالبا ما يعبر عنه بالرمز H_3O^+ . ولكن من الثابت أيضا أن أيون الهيدروجين يُحاط باكثر من جزئ ماء والذى يتوقف عددها على درجة الحراره وحاله المحلول، لذلك ففى صياغتنا لأيون الهيدروجين سوف نستخدم دائما الرمز H^+.

ثابت الإتزان للتأين الانعكاسى للماء يعبر عنه بالمعادلة التالية :

$$K_{eq} = \frac{[H^+]\,[OH^-]}{[H_2O]} \qquad (٩)$$

قد أمكن تقدير قيمه ثابت الإتزان K_{eq} بدقه فى الماء النقى من قياسات التوصيل الكهربى ووجدت أنها تساوى $١,٨ \times ١٠^{-١٦}$ عند درجة ٢٥ ْم أى أن

$$K_{eq} = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]} = 1.8 \times 10^{-16}$$

وبتعديل هذه المعادله فإنها تأخذ الصوره التاليه

$$(K_{eq})(H_2O) = [H^+][OH^-]$$

$$(1.8 \times 10^{-16})[H_2O] = [H^+][OH^-]$$

ونظرا لأن تركيز الماء مرتفع جداً بالنسبة لتركيز أيونات الهيدروجين والهيدروكسيل وهو يساوى $\frac{١٠٠٠}{١٨}$ أو ٥٥,٥ مول/ لتر، بالإضافة إلى أن تركيزه فى المحاليل المائية المخففة لا يتغير أساساً عن تركيز الماء النقى، فيمكن إعتبار تركيز الماء ثابت أخر يمكن إدماجه مع ثابت الإتزان لنحصل على

$$(1.8 \times 10^{-16})[55.5] = [H^+][OH^-]$$

$$1.0 \times 10^{-14} = [H^+][OH^-]$$

ويُستخدم ثابت جديد K_w للتعبير عن ناتج الضرب $55.5 \times K_{eq}$ وبذلك نحصل على العلاقة التاليه:

$$K_w = 1.0 \times 10^{-14} = [H^+][OH^-] \quad (١٠)$$

يطلق على الثابت الجديد K_w الحاصل الأيونى ion product للماء، وهو تعبير عن العلاقه بين تركيز أيون الهيدروجين وأيون الهيدروكسيل فى المحاليل المائية. فحاصل ضرب تركيز أيون الهيدروجين وأيون الهيدروكسيل فى المحاليل المائية عند ٢٥ °م يساوى دائما قيمه ثابته وهى ١ × ١٠^-١٤ . وعندما يكون تركيز أيون الهيدروجين مساوياً لتركيز أيون الهيدروكسيل كما هو فى الماء النقى فيقال عن المحلول فى هذه الحاله أنه متعادل neutral ، وفى هذه الحاله يمكن حساب تركيز أيون الهيدروجين من معادلة ناتج الأيون

$$[H^+] = [OH^-] = \sqrt{K_w} = 1 \times 10^{-7} \text{ mole / liter}$$

وفى المحاليل الحامضيه (محلول حامض الهيدروكلوريك) يكون تركيز أيون

الهيدروجين أكبر من ١×١٠^-٧ مول / لتر، لكن يظل حاصل ضرب تركيز أيون الهيدروجين وأيون الهيدروكسيل (حاصل الأيون) ثابتاً ويساوى أيضا ١ × ١٠^-١٤ مول / لتر، وليتحقق ذلك يجب أن ينخفض تركيز أيون الهيدروكسيل. أيضا فى المحاليل القاعديه (محلول هيدروكسيد الصوديوم) يزيد تركيز أيون الهيدروكسيل عن تركيز أيون الهيدروجين ولكن يظل حاصل الأيون ثابتاً (١ × ١٠^-١٤)، وبذلك فإنه يمكن حساب تركيز أيون الهيدروجين إذا عُلم تركيز أيون الهيدروكسيل والعكس صحيح.

الرقم الهيدروجينى (pH) مقياس مناسب لتركيز أيونات H^+ و OH^-

فى عام ١٩٠٩ قدم العالم الدنماركى سورنس Sörensen إصطلاح الرقم الهيدروجينى pH كوسيله مناسبه للتعبير عن تركيز أيون الهيدروجين (وكذلك أيون الهيدروكسيل) فى أى محلول مائى وذلك فى المدى من ١ مول/ لتر لأيون H^+ إلى ١ مول / لتر لأيون OH^- ، والرقم الهيدروجينى يُعبِّر عنه بالصيغه التاليه

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+]$$

وفى المحول المتعادل علىٍ درجة ٢٥°م حيث يكون تركيز أيون الهيدروجين ١×١٠^-٧، فإن الرقم الهيدروجينى يحسب من العلاقه التاليه

$$pH = \log \frac{1}{[1x10^{-7}]} = -\log [1x10^{-7}] = 7$$

فالمحلول ذو الرقم الهيدروجينى الأقل من ٧ هو محلول حامضى acidic، بينما المحلول ذو الرقم الهيدروجينى الأكبر من ٧ هو محلول قاعدى alkaline (جدول ٢ ـ ٣). ومقياس الرقم الهيدروجينى مقياس لوغاريتمى، وعلى ذلك إذا اختلف محلولين بمقدار الوحده من الرقم الهيدروجينى فإن هذا يعنى ان تركيز أيون الهيدروجين فى المحلول ذى الرقم الهيدروجينى الأقل يكون اكبر عشره أضعاف عن المحلول ذو الرقم الهيدروجينى الأكبر.

جدول ٢ ـ ٣

مقياس الرقم الهيدروجينى (pH)

$[H^+]$ M	pH	$[OH^-]$ M	pOH	
١	صفر	١٠-١٤	١٤	
,١	١	١٠-١٣	١٣	
,٠١	٢	١٠-١٢	١٢	
,٠٠١	٣	١٠-١١	١١	حامضى
١٠-٤	٤	١٠-١٠	١٠	
١٠-٥	٥	١٠-٩	٩	
١٠-٦	٦	١٠-٨	٨	
١٠-٧	٧	١٠-٧	٧	متعادل
١٠-٨	٨	١٠-٦	٦	
١٠-٩	٩	١٠-٥	٥	
١٠-١٠	١٠	١٠-٤	٤	قاعدى
١٠-١١	١١	,٠٠١	٣	
١٠-١٢	١٢	,٠١	٢	
١٠-١٣	١٣	,١	١	
١٠-١٤	١٤	١	صفر	

فى بعض الأحيان يُستخدم الإصطلاح رقم الهيدروكسيل pOH للتعبير عن قاعديه أو تركيز أيون الهيدروكسيل للمحاليل والذى يعرّف بالصيغه التاليه:

$$pOH = \log \frac{1}{[OH^+]} = -\log [OH^-]$$

والعلاقه بين الرقم الهيدروجينى pH ي قم الهيدروكسيل pOH والتى يمكن إشتقاقها من معادله حاصل الأيون (معادله ١٠) تكون بالصوره التاليه:

$$pH + pOH = 14$$

يحدد الرقم الهيدروجينى (تركيز أيون الهيدروجين) عديد من مقومات تركيب وفاعليه الجزيئات الكبيره مثل النشاط الحفزى للإنزيمات وإرتباط المعادن والجزيئات الصغيره مع الجزيئات الكبيره. ويلعب أيون الهيدروجين أيضا دوراً بارزاً فى عدد من العمليات البيولوجية المهمة فى الميتوكوندريا و الكلوروبلاست، فنقل الالكترونات عبر سلسله نقل الالكترونات فى الميتوكوندريا أو الكلوروبلاست ينشأ عنه متدرّج من تركيز أيون الهيدروجين والذى يؤدى إلى تكوين جهد كهربى يدفع فسفره ADP وتكوين ATP وهو الجزئ الأساسى الحامل للطاقة فى الأنظمة الحيه.

ونظرا لما للرقم الهيدروجينى من أهميه فى الأنظمه الحيه فإنه من الضرورى توافر وسيله ما لتقديره بدقه مناسبه. فيستخدم لذلك جهاز قياس الرقم الهيدروجينى pH meter، والذى يحتوى على قطب من زجاج خاص يسمح بنفاذيه أيون الهيدروجين دون الأيونات الصغيره الأخرى مثل الصوديوم Na^+ والبوتاسيوم K^+. ويتم قياس الرقم الهيدروجينى بقياس الجهد الناتج بين هذا القطب وقطب آخر يحتوى على رقم هيدروجينى معروف، ثم تحويل وحدات الجهد بعد تكبيرها إلى وحدات للرقم الهيدروجينى.

الأحماض والقواعد تعكس خصائص الماء

ينتشر فى الأنظمه الحيه بعض الأحماض الضعيفه والقواعد الضعيفه والتى تلعب دوراً مهماً فى أيض المركبات وتنظيمه، لذلك فمن الأهميه دراسه سلوك المحاليل المائيه للأحماض والقواعد الضعيفه.

يُعرّف الحامض بأنه الماده المعطيه للبروتون proton donor، أما القاعده فهى الماده المستقبله للبروتون proton acceptor، ويُشكّل معطى البروتون ومُستقبل البروتون المقابل زوج الحمض والقاعده conjugate acid base pair (جدول ٢ ـ ٤). مثال ذلك حمض الأسيتيك (CH_3COOH) هو مانح البروتون، وأيون الأسيتات CH_3COO^-)هو مستقبل البروتون، ويمثلان زوج الحمض ـ القاعده ويرتبطان ببعضهما بالتفاعل الإنعكاسى التالى:

جدول ٢ ـ ٤

بعض ازواج الحمض ـ القاعده المرافقه، كل زوج يتكون من مُعطى البروتون ومُستقبل للبروتون

معطى البروتون	مستقبل البروتون
CH_3COOH	CH_3COO^-
NH_4^+	NH_3

$$CH_3COOH \rightleftharpoons H^+ + CH_3COO^-$$

مُعطى البروتون (الحمض المرافق) — مُستقبل البروتون (قاعده مرافقه)

وكل حمض له ميل مميز لفقد البروتون فى المحلول المائى، ويعبر عن درجة ميل الأحماض لفقد البروتون بقوه الحمض. فالأحماض القويه هى التى تتفكك كليه إلى البروتون والأنيون فى الماء، مثال ذلك حمض الهيدروكلورى (HCl) وحمض النيتريك (HNO_3) وحمض الكبريتيك (H_2SO_4) . وتركيز أيون الهيدروجين لمحاليل الأحماض القويه يساوى تركيز الحمض، وعلى ذلك فان الرقم الهيدروجينى لمحلول الحمض القوى هو ببساطه $\log C_{HA}$ ـ (حيث C_{HA} هو تركيز الحمض بالمول / لتر) وذلك للأحماض أحاديه الهيدروجين مثل HCl.

الأحماض الضعيفة من ناحية أخرى لا تتفكك بصوره كامله فى المحاليل المائية، وعلى ذلك فإن تركيز أيون الهيدروجين يكون أقل من تركيز الحمض المضاف للمحلول. وميل الحمض الضعيف HA للتفكك وتكوين البروتون H^+ والقاعدة المرافقه A^- يُعبرٌ عنه كميًا بثابت الإتزان أو ثابت التفكك k للتفاعل التالى:

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

والذى هو

$$K = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (١١)$$

ثابت التفكك لبعض الأحماض والذى غالبا ما يُرمز له K_a (a تشير إلى حمض acid) مُدوّن فى جدول (٢ ـ ٥). الأحماض القويه نسبيا مثل حمض الفورميك لها ثابت تفكك كبير، بينما الأحماض الضعيفه مثل أيون الأمونيوم يكون لها ثابت تفكك صغير جداً.

ويمكن إجراء تحويل لوغاريتمى لثابت التفكك K للحصول على مقياس مشابه لمقياس الرقم الهيدروجينى، ويعبر عن المقياس اللوغاريتمى لثابت التفكك (والذى سنطلق عليه اللوغاريتم السالب لثابت التفكك) بالعلاقه التاليه

$$pK = \log \frac{1}{K} = -\log k$$

وقيمه pK يمكن مقارنتها بسهوله عن قيم K كما هو فى حاله الرقم الهيدروجينى pH . ويوضح جدول (٢ ـ ٥) أيضا قيم pK للأحماض المدونه، ويلاحظ من الجدول أن pK تكون صغيره للأحماض القويه والعكس صحيح.

جدول ٢ ـ ٥

ثابت التفكك (K) واللوغاريتم السالب لثابت التفكك (pK) لبعض الأحماض الشائعه

الحمض (معطى البروتون)	K (جرام جزيئى)	pK
حمض الفورميك $(HCOOH)$	١,٧٨ × ١٠$^{-٤}$	٣,٧٥
حمض الاسيتيك (CH_3COOH)	١,٧٤ × ١٠$^{-٥}$	٤,٧٦
حمض البروبيونيك (CH_3CH_2COOH)	١,٣٥ × ١٠$^{-٥}$	٤,٨٧
حمض الفوسفوريك (H_3PO_4)	٧,٢٥ × ١٠$^{-٣}$	٢,١٤
أيون الفوسفات ثنائى الهيدروجين $(H_2PO_4^-)$	١,٣٨ × ١٠$^{-٧}$	٦,٨٦
أيون الفوسفات أحادى الهيدروجين (HPO_4^{2-})	٣,٩٨ × ١٠$^{-١٣}$	١٢,٤
حمض الكربونيك (H_2CO_3)	١,٧٠ × ١٠$^{-٤}$	٣,٧٧
أيون البيكربونات (HCO_3^-)	٦,٣١ × ١٠$^{-١١}$	١٠,٢
أيون الأمونيوم (NH_4^+)	٥,٦٢ × ١٠$^{-١٠}$	٩,٢٥

معادله هندرسون - هاسلبالخ

وضع هندرسون وهاسلبالخ Henderson - Hasselbalch معادله تُعرف باسميهما والتى تُوضّح العلاقه بين الرقم الهيدروجينى ونسبه الحامض إلى القاعده المرافقه. وهذه المعادله لها أهميتها فى تفهم عمل المحاليل المنظمه والإتزان الحامضى ـ القاعدى فى الأنسجة الحيه. ويمكن إشتقاق هذه المعادله من التحويل اللوغاريتمى لمعادله ثابت التأين للحمض (معادله ١١) كالآتى:

$$K = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

والحل بالنسبه لأيون الهيدروجين يعطى المعادله التاليه

$$[H^+] = K \frac{[HA]}{[A^-]}$$

وبأخد اللوغاريتم السالب لطرفى المعادله

$$-\log [H^+] = -\log K - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

وباستبدال $\log [H^+]$ ـ بالرقم الهيدروجينى pH ، و $-\log k$ بـ pK نحصل على

$$pH = pK - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

أو

$$pH = pK + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \qquad (١٢)$$

وبفحص معادله (١٢) نجد أن pK لأى حامض تساوى الرقم الهيدروجينى pH الذى عنده يكون نصف الحمض متفكك $(A^- = HA)$.

ويمكن إستخدام معادله (١٢) فى حساب الرقم الهيدروجينى pH إذا عرفت نسبة A^- إلى HA و pK للحمض HA. فالمحلول الذى يكون تركيزه ٠,١ مولر

لحمض الأسيتيك و ٢, مولر لأيون الأسيتات و pK لحمض الأسيتيك ٤,٨ فإن الرقم الهيدروجينى للمحلول تُحسب من العلاقة التاليه:

$$pH = 4.8 + \log \frac{0.2}{0.1} = 4.8 + 1092$$
$$= 4.8 + 0.3 = 5.1$$

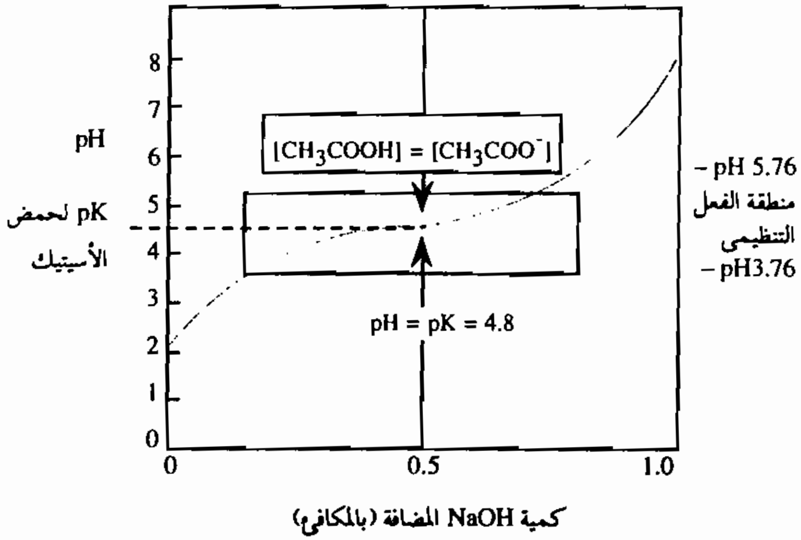
وبالعكس فإنه يمكن حساب pK لأى حمض إذا كان معروفا لدينا الرقم الهيدروجينى ونسبة A^- إلى HA .

المحاليل المُنَظمه هى مخلوط من الأحماض الضعيفة والقواعد المرافقة المقابلة

زوج المركّبان المؤلّف من حمض ضعيف والقاعده المرافقه مثل حمض الاسيتيك وأسيتات الصوديوم له خاصيه مهمه آلا وهى مقاومته للتغير فى الرقم الهيدروجينى للمحلول، وبكلمات أخرى فإنه يعمل كمحلول مُنظّم buffer. انظر إلى إضافة أيون الهيدروكسيل OH^- إلى محلول من حمض الأسيتيك

$$CH_3\ COOH + OH^- \rightleftharpoons CH_3\ COO^- + H_2O$$

ورسم العلاقه بين الرقم الهيدروجينى pH لهذا المحلول مع كميه OH^- المضافه يطلق عليه منحى المعايره titration curve (شكل ٢ ـ ٦). ويلاحظ أن هناك نقطة إنقلاب in-flection Point فى المنحنى عند رقم هيدروجينى يساوى ٤,٨ وهى تمثل pK لحمض الأسيتيك، وفى المنطقة المجاوره لهذا الرقم الهيدروجينى يلاحظ أن كمية كبيرة نسبيا من OH^- تُحدث تغير صغير فى الـ pH . وبصوره عامة فإن الأحماض الضعيفة يكون لها نشاط تنظيمى مؤثر ضد التغير فى الرقم الهيدروجينى فى المنطقة المجاوره لقيمة pK الخاصة بها.



شكل ٢ ـ ٦

منحنى المعايره لحمض الاسيتيك

وترجع قدرة المحلول المُنظّم فى مقاومة التغير فى الرقم الهيدروجينى عند إضافة حمض أو قاعدة إلى هذا المحلول إلى تحوُّل أيونات H^+ (من الحمض المضاف) أو أيونات OH^- (من القاعدة المضافة) إلى حالة مرتبطة، فالمحلول المنظم من حمض الاسيتيك وأسيتات الصوديوم يعمل كمنظّم بالطريقة التاليه:

إضافة حمض (H^+) إلى المحلول المنظم.

$$H^+ + CH_3COO^- \rightleftharpoons CH_3\ COOH$$

فيتحول أيون الهيدروجين (H^+) من الحمض المضاف إلى صورة مرتبطة فى حمض الأسيتيك

اضافة قاعدة (OH^-) إلى المحلول المنظم.

$$OH^+ + CH_3COOH \rightleftharpoons CH_3\ COO^- + H_2O$$

فيتحول أيون الهيدروكسيل (OH^-) من القاعدة المضافة إلى صورة مرتبطة فى الماء.

الفوسفات والبيكربونات هى أهم منظمات الرقم الهيدروجينى فى الأنظمة البيولوجية

تتميز السوائل الخلوية فى كل الكائنات الحية برقم هيدروجينى ثابت والذى يُنظِّم بأنشطة بيولوجية مختلفة. مع ذلك فإن خط الدفاع الأول للكائنات الحية ضد التغير فى الرقم الهيدروجينى هو وجود أنظمة تحكم فى الرقم الهيدروجينى. وأهم أنظمة التحكم فى الثديات هى الفوسفات والبيكربونات.

نظام الفوسفات والذى يكون مهما فى السوائل الخلوية يتكون من زوج الحامض $H_2PO_4^-$ الذى يعمل كمعطى للبروتون، والقاعدة HPO_4^{2-} التى تعمل كمستقبل للبروتون.

$$H_2PO_4^- \rightleftharpoons H^+ + HPO_4^{2-}$$

ويعمل نظام الفوسفات بنفس الطريقة التى يعمل بها نظام الأسيتات، ولكن يختلف عنه فى مدى الرقم الهيدروجينى الذى يعمل فيه. فنظام الفوسفات يعمل كمنظم للرقم الهيدروجينى بكفاءة بالقرب من الرقم الهيدروجينى ٦,٨٦ ، وذلك لأن pK له تساوى ٦,٨٦ . وعلى ذلك فإن نظام الفوسفات $H_2PO_4^- - HPO_4^{2-}$ يقاوم التغير فى الرقم الهيدروجينى فى المدى من ٦,١ ـ ٧,٧ ، ويظهر أنه يوفر قوة تنظيمية للسوائل الخلوية الذى يكون الرقم الهيدروجينى لها فى المدى من ٦,٩ إلى ٧,٤ .

نظام التحكم الاساسى للرقم الهيدروجينى فى بلازما الدم هو نظام البيكربونات والذى يتألف من حمض الكربونيك كمعطى للبروتون والبيكربونات كمستقبل للبروتون

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

ونظرا لأن pK لحمض الكربونيك تكون ٦,١ فإن نسبة القاعدة المرافقة HCO_3^- إلى الحمض الضعيف H_2CO_3 يكون تقريبا ٢٠ : ١ عند الرقم الهيدروجينى الطبيعى للدم وهو ٧,٣٥ ـ ٧,٤٥ ، ولذلك فإنه من المتوقع ألا يكون نظام الكربون مؤثراً فى مقاوة التغير فى الرقم الهيدروجينى، لكن فى الحقيقة فإنه نظام تحكم على درجة كبيرة من

الأهمية فى الدم. وتفسير ذلك أن H_2CO_3 يوجد فى حالة إتزان سريع مع CO_2 الذائب dissolved فى البلازما (معادلة ١٣)، وهذا الإتزان يحفز بإنزيم cardonic an-hybrase الذى يوجد فى خلايا الدم الحمراء

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons CO_{2\,dis} + H_2O \qquad (١٣)$$

و CO_2 المذاب يكون بدوره فى حالة إتزان مع CO_2 الجوى، وبناء على الضغط الجزيئى لـ CO_2 فى الطور الغازى فإنه إمّا أن يتحرر إلى الطور الهوائى (كما فى الرئة حيث يخرج CO_2)، أو يدخل إلى الدم (كما فى الأنسجة المحيطة حيث يتولد CO_2 من اكسدة جزيئات الوقود). وعلى ذلك فإن النظام H_2CO_3-HCO_3^- يعمل ليس بتغيير النسبة ٢٠ : ١ للقاعدة المرافقة HCO_3^- إلى الحمض الضعيف H_2CO_3، ولكن بدلا من ذلك هو المحافظة على هذه النسبة ٢٠ : ١ مع زيادة أو انخفاض الكمية الكلية لعناصر النظام $H_2CO_3 + HCO_3^-$.

ملائمة البيئة المائية للكائنات الحية

لقد تاقلمت الكائنات الحية للبيئة المائية التى تعيش فيها، واصبحت لها وسائل خاصة للاستفادة من الصفات المميزة للماء. فالحرارة النوعية العالية للماء تسمح له بأن يعمل كمنظم حرارى heat buffer للخلية، حيث يحافظ على درجة حرارة الجسم ثابتة تقريبا حتى بتغير درجة حرارة الوسط المحيط. بالإضافة إلى ذلك فإن حرارة التبخير العالية للماء قد استخدمت فى بعض الفقاريات كوسيلة لفقد الحرارة الزائدة بتبخير العرق. كذلك استفادت النباتات من خاصية التماسك الداخلى لجزيئات الماء بواسطة الروابط الهيدروجينية لنقل المواد المغذية الذائبة من الجذور إلى الاوراق اثناء عملية النتح. ومن المعلوم أن للثلج كثافة أقل من الماء، وهذا يؤدى إلى طوفان الثلج فوق الماء، ولهذا أهمية كبيرة بالنسبة لدورة حياة الأحياء المائية.

المراجع

Conn, E.E., P.K. Stumpf, G. Bruening, and R.H. Doi: Outlines of Biochemistry, 5 th ed., John Wiley & Sons, New York, 1987.

Dick, D.A.T.: Cell water, Butterwirths, Washington, 1966.

Eisenberg, D., and W. Jauzmann: The Structure and Properties of Water, Oxford University Press, Fair Lawn, N.J., 1969.

Henderson, L.J.: The Fitness of the Environment. Boston, Beacon Press, 1958.

Lehninger, A.L.: Principles of Biochemistry, Worth, New York 1982.

Montgomery, R., and C.A. Swenson: Quantitative Problems 'in Biochemical Sciences, 2nd ed., Freeman, San Francisco, 1976.

Segel, I.H.: Biochenical Calculations, 2nd ed., Wiley, New York, 1976.

Sober, H.A.; Handbook of Biochemistry 2nd ed., Cleveland, Ohio, Chemical Rubber Co., 1970.

Solomon, A.K.: The State of Water in Red clls, Scientific America, 244 : 88 - 96, February (1971).

تمارين

١ ـ إشرح باختصار لماذا تؤدى الروابط الهيدروجينية بين جزيئات الماء إلى ارتفاع السعه الحرارية للماء؟

٢ ـ مدون أسفل بعض الخواص الكيميائيه والفيزيائية للماء، ومدون أيضا بعض الفوائد التى تتحصل عليها الكائنات نتيجة لخواص الماء هذه ـ أربط كل من خواص الماء فى القائمة الأولى مع الفائدة الملائمة فى القائمة الثانية

خواص الماء	الفائدة للكائنات الحية
(أ) سعة حرارية مرتفعة	(١) تحمى الكائنات ضد التجمد على درجات الحرارة المنخفضة
(ب) كثافة أعلى عن الثلج	(٢) الحيوانات الأرضية يمكن أن تُبرِّد نفسها عن طريق تبخر الماء من السطح بأقل فقد من سوائل الجسم
(جـ) حرارة إنصهار مرتفعة	(٣) الأغشية الخلوية تتكون من جزيئات صغيرة من الليبيدات التى ترتبط مع بعضها بروابط غير تساهمية وتكون ثابتة من الناحية الثرموديناميكية
(د) قطبية جزئ الماء	(٤) التغيرات فى درجة حرارة الجسم تكون أقل ما يمكن.
(ح) حرارة تبخير مرتفعة	(٥) البيئة المائية فى المناخ البارد تتجهه فقط إلى تجميد السطح بدلا من تجميد القاع.

٣ ـ أحسب الـ pH للمحاليل التاليه (أ) ١٠$^{-٤}$ مولر [H^+] (ب) ٣×١٠$^{-١١}$ مولر [H^+]

٤ ـ احسب تركيز أيون الهيدروجين [H^+] للمحاليل التالية (أ) محلول الرقم الهيدروجينى (pH) له يساوى ٢,٧٣ (ب) محلول الرقم الهيدروجينى (pH) له يساوى ١١,١٢

٥ ـ حمض HCl المركز تركيزه ٣٧,٥٪ بالوزن وكثافته ١,١٩ ـ إشرح كيف يمكن تحضير ٥٠٠ مل ذات تركيز ٢, مولر HCl من المحلول المركز.

٦ ـ ما هو تركيز أيون الهيدروجين لمحلولو حمض الأسيتيك ١ مولر (pK = ٤,٧٤).

٧ ـ ما هو الرقم الهيدروجينى (pH) وتركيز المحلول المنظم الناتج من إذابه ٣,٤٨ جرام K_2HPO_4 و ٢,٧٢ جرام KH_2PO_4 فى ٢٥٠ مل من الماء النقى.

٨ ـ ما هو حجم حمض الاسيتيك الثلجى (١٠٠٪ حمض أسيتيك) وما هو وزن اسيتات الصوديوم التى تحتوى على ثلاثة جزيئات ماء ($CH_3 - COONa. 3H_2O$) اللازمة لتحضير ١٠٠ مل ٢, مولر محلول منظم عند pK ٤,٥ (pK لحمض الاسيتيك تساوى ٤,٧٤).

فصـــل ٣

الكربوهيدرات

Carbohydrates

الكربوهيدرات، التى تشمل السكريات الأحادية وسكريات الاليجو وعديدات السُكَّر تُشكِّل الجزء الاكبر من المادة العضوية المنتشرة فى المحيط الحيوى biosphere. ففى خلايا البناء الضوئى يتحول ثانى اكسيد الكربون والماء باستخدام طاقة أشعة الشمس إلى مواد كربوهيدراتية مختلفة، والتى يتكون منها أو من نواتج أيضها المركبات الخلوية الأخرى. وعلى ذلك فان الكربوهيدرات تُمثِّل نقطة تحول الكربون غير العضوى إلى الكربون العضوى مع تحول الطاقة الشمسية إلى طاقة كيميائية مخرنه فى الروابط التساهمية للمواد الكربوهيدراتية والمركبات الخلوية الأخرى.

النشا والمواد الكربوهيدراتية الأخرى التى تُصنَّع فى عملية البناء الضوئى تصبح المصدر الوحيد للطاقة والكربون للخلايا التى لا تقوم بعملية البناء الضوئى فى الحيوانات والنباتات والكائنات الدقيقة. وللكربوهيدرات وظائف بيولوجية أخرى مهمة، فالنشا والجلايكوجين تستخدم كمخزن مُؤقَّت للجلوكوز، بعض عديدات السُكَّر غير الذائبة تستخدم كعناصر

المحيط (الغلاف) الحيوى Biosphere يتضمن المحيط الحيوى المناطق من الأرض والغلاف الجوى المحيط بها التى تعيش فيها الكائنات الحية.

بنائية ودعامية فى جدر خلايا البكتريا والنباتات وفى الانسجة الضامة وفى أغلفة الخلايا الحيوانية.

توجد ثلاثة أقسام رئيسية للكربوهيدرات

تُعرِّف الكربوهيدرات بأنها الدهيدات أو كيتونات عديده الهيدروكسيل أو المواد التى ينتج عن تميؤها أحد هذه المركبات. ومعظم المواد الكربوهيدراتية لها الصيغة الجزيئية $(CH_2O)_n$ ، وهذه الصيغة الجزيئية قد شاركت فى بادئ الأمر فى الاعتقاد بأن هذه المجموعة من المركبات هى مائيات الكربون hydrates of carbon والتى اشتق منها اسم كربوهيدرات Carbohydrates . وبالرغم من أن كثيراً من الكربوهيدرات الشائعة لها هذه الصيغة الجزيئية $(CH_2O)_n$ فإن البعض لا ينطبق عليه هذه الصيغة، بالإضافة إلى ذلك فإن البعض الآخر يحتوى على ذرات نتروجين أو فوسفور أو كبريت.

توجد ثلاثة أقسام رئيسية للكربوهيدرات وهى السكريات الأحادية monosaccharides وسكريات الاليجو oligosaccharides وعديدات السكر polysaccharides.

Saccharide : كلمة لاتينية تعنى سكر Sugar
Oligo : كلمة لاتنية تعنى عدد قليل

والسكريات الأحادية أو السكريات البسيطة simple sugars تتكون من وحدة فردية من الالدهيد أو الكيتون عديد الهيدروكسيل والتى لا تنحل مائيا إلى وحدات أصغر تحت ظروف معتدله. واكثر السكريات الأحادية انتشاراً فى الطبيعة هو السكر سداسى الكربون D ـ جلوكوز D - glucose.

سكريات الاليجو تتكون من عدد قليل من السكريات الأحادية التى ترتبط مع بعضها بواسطة الروابط التساهمية. وقد تتكون سكريات الأليجو من وحدتين، أو ثلاثة، أو ...،

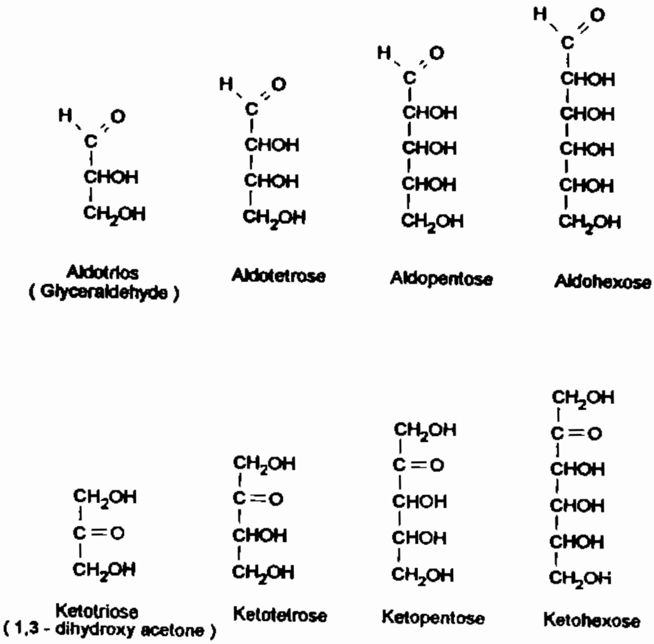
أو عشر وحدات من السكر الأحادى. واكثر هذه السكريات انتشاراً فى الأنظمة الحية هى السكريات الثنائية disaccharides التى تحتوى على وحدتين من السكريات الأحادية، ومنها سكروز sucrose أو سكر القصب الذى يتألف من إرتباط السكر الأحادى D- جلوكوز والسكر الأحادى D- فركتوز برابطة تساهمية. ومعظم سكريات الأليجو التى تحتوى على ثلاثة وحدات أو اكثر من السكريات الأحادية لا توجد حرة ولكنها توجد مرتبطة كسلسلة جانبية فى الجلايكوبروتينات glycoproteins .

عديدات السكر هى جزيئات ذات سلاسل كربونية طويلة تحتوى على مئات أو آلاف من وحدات السكر الأحادى التى ترتبط مع بعضها أيضا بروابط تساهمية. وبعض عديدات السُكّرى مثل السليلوز cellulose عبارة عن سلسلة خطية، والبعض الأخر مثل الجلايكوجين glycogen عبارة عن سلسلة متفرعة.

يوجد صنفان من السكريات الأحادية: سكريات الدهيدية (الدوزات) وسكريات كيتونية (كيتوزات)

كما سبق ذكره فإن السكريات الأحادية الشائعة لها الصيغة الجزيئية $(CH_2O)_n$ حيث n تساوى ثلاثة أو اكثر. وعند فحص البناء الكيميائى لها سنجد أن المجموعات الفعّالة التى تميزها هى مجموعات الهيدروكسيل ومجموعات الكربونيل. ويحتوى السكر الأحادى على مجموعة كربونيل واحدة وتحمل كل ذرة كربون من الذرات الباقية مجموعة هيدروكسيل. وتقسم السكريات الأحادية بناءاً على عدد ذرات الكربون فى جزئ السكر، ويشتق الاسم العام للسكر بذكر المقطع اللاتينى الدال على عدد ذرات الكربون فى الجزئ (تراى tri، تترا tetr، بنت pent، هكس hex، وهكذا) ويضاف له فى النهاية مقطع وز (ose)، فيقال ترايوز triose للسكر الذى يحتوى على ثلاثة ذرات كربون، وتتروز tetrose للسكر الذى يحتوى على أربع ذرات كربون وهكذا. كذلك يضاف المقطع الدو Aldo أو كيتو Keto قبل الاسم عندما تكون مجموعة الكربونيل فى السكر الدهيد اوكيتون على التوالى. مثال ذلك الدوترايوز تطلق على السكر الالدهيدى الذى

يحتوى على ٣ ذرات كربون، والدوهكسوز تطلق على السكر الالدهيدى الذى يحتوى على ٦ ذرات كربون، أما السكريات الكيتونية التى تحتوى على ٣ أو ٦ ذرات كربون يطلق عليها كيتوترايوز وكيتوهكسوز على التوالى شكل (٣ ـ ١).



شكل ٣ ـ ١

التسمية العامة للسكريات الأحادية حسب عدد ذرات الكربون ونوع مجموعة الكربونيل الموجودة فى الجزئ

وأبسط السكريات الأحادية هى الجليسرالدهيد (سكر ثلاثى الدهيدى) و ١، ٣ ـ ثنائى هيدروكسى أسيتون (سكر ثلاثى كيتونى)، وهى قليلة الإنتشار فى الطبيعة. من ناحية أخرى فإن السكريات سداسية الكربون هى اكثر السكريات الأحادية انتشاراً فى الطبيعة.

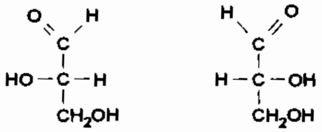
السكريات الأحادية الشائعة تحتوى على عدة ذرات كربون غير متماثلة

السكريات الالدهيدية التى تحتوى على ثلاثة ذرات كربون أو اكثر، والسكريات الكيتونية

التى تحتوى على أربع ذرات كربون أو اكثر تحتوى على ذرات كربون كيرالية Chiral (أو غير متماثلة asymmetric)، لذلك فانها توجد فى صورة متشكّلات isomers نشطة ضوئيا. وتسميه السكريات الأحادية يعتمد بذلك على التوزيع الفراغى للمجموعات الكيميائية حول كل مركز كيرالى chiral center.

كيراليه Chiral : صفة للكلمة اللاتينية Cheir والتى تعنى اليد. فالمتشكّلان الناتجان عن مركز كيرالى تكون العلاقة الفراغية بينهما مثل علاقة اليد اليمنى باليد اليسرى.

أبسط السكريات الأحادية وهو الجليسر الدهيد يحتوى فقط على مركز كيرالى واحد (وهى ذره الكربون رقم ٢) وبالتالى فإن له متشكّلين فراغيين مختلفين أحدهما صوره فى المرآة للآخر (شكل ٣ ـ ٢)، ويختلف هذان المتشكّلان فى تأثيرهما على الضوء



شكل ٣ ـ ٢

المتشكلات الفراغية للجليسرالدهيد الذى يحتوى على مركز كيرالى واحد هو ذرة الكربون رقم ٢.

المستقطب فى مستو. فالمتشكّل الذى يدير مستوى الضوء فى إتجاه اليمين (إتجاه حركة عقرب الساعة) يأخذ الإشارة (+) ويطلق عليه متشكّل يمينى dextrorotatory ، أما المتشكّل الآخر فيدير مستوى الضوء بنفس المقدار ولكن فى إتجاه اليسار (مضاد لإتجاه حركة عقرب الساعة) ولذلك يأخذ الإشارة (−) ويطلق عليه متشكّل يسارى levorot-atory . ولقد دلت نتائج دراسة التشكيل الفراغى المطلق على أن مجموعة OH على الذرة الكيرالية توجد على اليمين فى المتشكّل اليمينى ولذلك يرمز له بالحرف D ، أما المتشكّل اليسارى فيحتوى على مجموعة OH على اليسار ولذلك يرمز له بالحرف L.

وعليه فإن هذين المتشكّلين يسميان كالآتى D-(+) جليسرالدهيدو L-(−) جليسرالدهيد. وعندما يكون أحد المتشكّلان صوره للمرآه للآخر مثل D- و L - جليسرالدهيد فإن المتشكّلان يكونا من نوع انانتيومرز enantiomers واللذان يختلفان فقط فى التأثير على الضوء المستقطب فى مستو، ولكن لهما نفس الخواص الكيميائية والطبيعية الأخرى.

ويجب الإشارة إلى أن وجود مجموعة الهيدروكسيل على اليمين (D) أو اليسار (L) ليس له إرتباط بنوع الدوران الضوئى ما إذا كان دوران فى إتجاه عقرب الساعة (+) أو فى إتجاه مضاد لعقرب الساعة (−)، فالنشاط الضوئى خاصية مميزة تعكس تركيب الجزئ ككل.

يتم التعبير عن النشاط الضوئى للمتشكلات الفراغية كمياً بواسطة الدوران النوعى Specific rotatuion [α] والذى يتم تحديده من قياس درجة دوران مستوى الضوء المستقطب لمحلول من المتشكل النقى عند تركيز معين فى جهاز المقطاب Polarimeter :

$$[\alpha]_D^{25^\circ c} = \frac{\text{الدوران المشاهد (بالدرجة)}}{\text{طول الانبوبة (بالديسمتر)} \times \text{التركيز (جرام/ مل)}}$$

ويشير الحرف D إلى استخدام الخط الطيفى D للصوديوم الذى له طول موجى ٥٨٩ نانوميتر.

وبزيادة طول السلسلة الكربونية فى السكريات الأحادية يزداد عدد المراكز الكيرالية وتزداد بذلك عدد المتشكلات الفراغية والتى يمكن حساب عددها من العلاقة التالية:

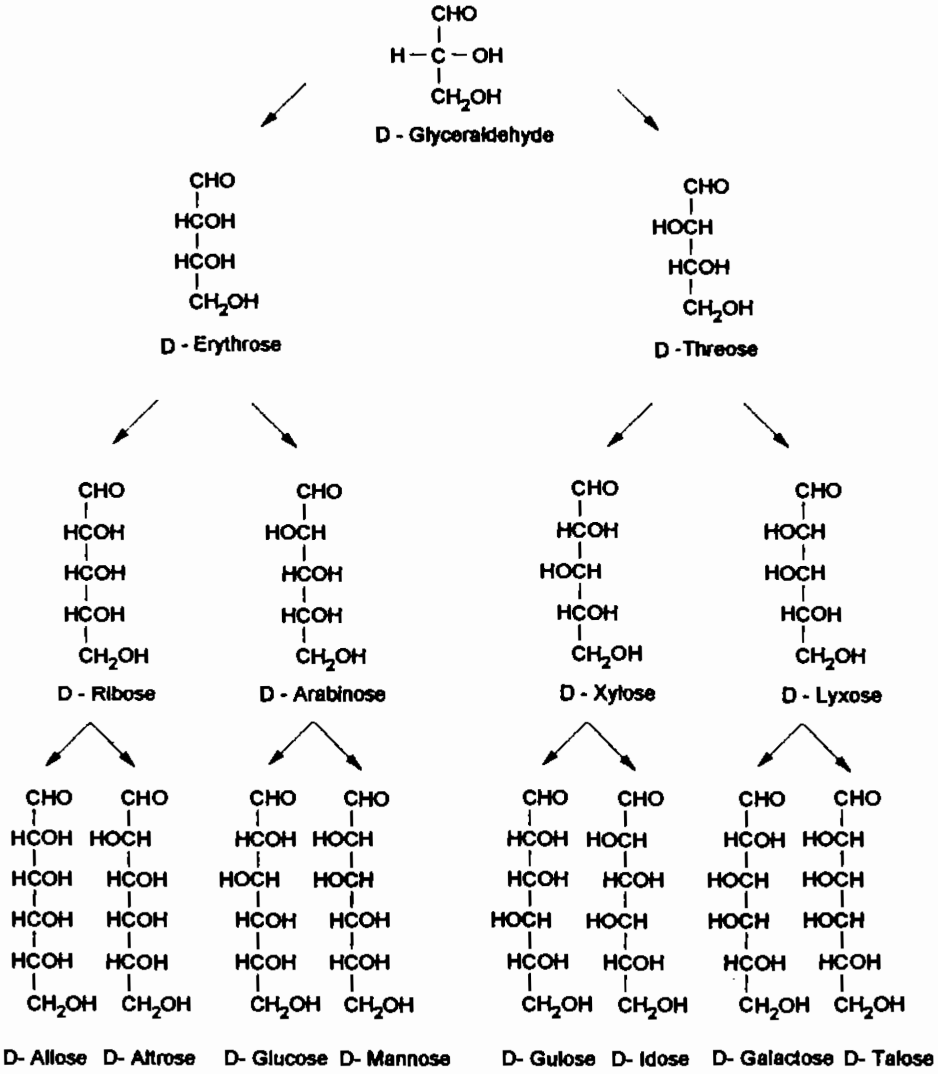
عدد المتشكّلات الضوئية = 2^n.

حيث تشير n إلى عدد ذرات الكربون الكيرالية. فالسكر الالدهيدى سداسى الكربون (الدوهكسوز) يحتوى على أربع مراكز كيرالية وبالتالى فله ٢^٤ = ١٦ تشكيل فراغى. ونصف هذا العدد يكون التشكيل الفراغى حول ذرة الكربون الكيراليه ذات أعلى رقم (أبعد ذره كربون كيراليه عن مجموعة الكربونيل) فى كل منها مثل التشكيل الفراغى حول الذره الكيراليه لجزئ D ـ(+) جليسرالدهيد، وتعرف هذه المجموعة من المتشكلات باسم مجموعة D . أما فى النصف الآخر من المتشكلات يكون التشيكل حول ذره

الكربون الكيراليه ذات أعلى رقم مثل التشكيل الفراغى لجزئى L- (ـ) ـ جليسرالدهيد وتعرف باسم مجموعة L . والسكر D هو صوره للمرآه للسكر L ويكون لهما نفس قيمة الدوران الضوئى لكن أحدهما يكون يمينى (+) والآخر يسارى (−). والشكل (٣ ـ ٣) يوضح مجموعة D- الدوترايوزات و D-الدوتتروزات و D-الدوبنتوزات و D-الدوهكسوزات. معظم السكريات المنتشرة فى الطبيعة هى سكريات من النوع D، واكثرها انتشاراً فى الكائنات الحية هى D- ريبوز و D- جلوكوز و D- مانوز و D- جالاكتوز.

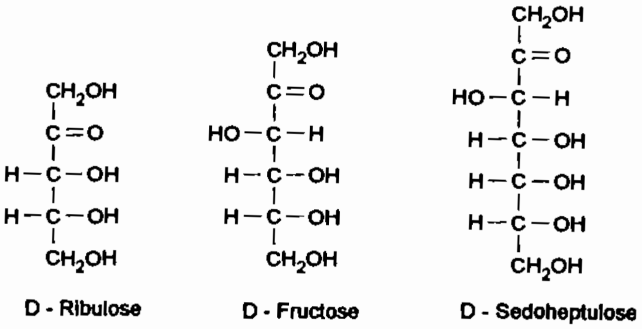
بنفس الطريقة يمكن كتابة البناء الفراغى للسكريات الكيتونية D ، وهذه السكريات لها أيضا نفس التشكيل الفراغى حول أبعد ذره كربون كيراليه عن مجموعة الكربونيل. تسمى السكريات الكيتونية بادخال المقطع يل (ul) فى اسم السكر الالدهيدى المقابل. مثال ذلك D-ريبيلوز D -ribulose هو السكر الكيتونى الخماسى الكربون المقابل للسكر الالدهيدى الخماسى D-ريبوز D -ribose، بالرغم من ذلك فان بعض السكريات الكيتونية لها أسماء عادية مثل السكر سداسى الكربون فركتوز. والسكريات الكيتونية ذات الأهمية البيولوجية تشمل السكر الكيتونى الخماسى D- ريبيلوز، والسكر السداسى الكربون D- فركتوز، والسكر الكيتونى سباعى الكربون D-هبتيلوز (شكل ٣ـ٤).

ولتحديد أنواع التشكُّل isomerism المختلفة فى السكريات دعنا نأخذ السكريات الأحادية الأربعة المدونه فى شكل (٣ ـ ٥) لتوضيح ذلك. جميع السكريات الأربعة هى سكريات D لأن لها نفس التوزيع الفراغى مثل D- جليسرالدهيد. D-فركتوز يعتبر متشكّل تركيبى structural isomer للثلاثة سكريات الأخرى، فبالرغم من أن له نفس الصيغة الجزيئية ($C_6H_{12}O_6$) فإنه يحتوى على مجموعة كيتون بدلا من مجموعة الالدهيد التى توجد فى السكريات الثلاثة الأخرى. الثلاثة سكريات الالدهيدية هى مشابهات فراغية واكثر تحديداً مشابهات ضوئية optical isomers ، ونظر لأن لا أحد من هذه السكريات يكون enantiomer (صوره فى المرآه) لأى من السكريان الاثنين الآخران فإن نوع التشكُّل بينهما يكون من نوع diastereomers. وبذلك فإن هذه السكريات الثلاثة تختلف فى نقطة الغليان ونقطة التجمد وفى الذوبانية وفى الدوران النوعى كما تختلف فى خواصها الكيميائية.



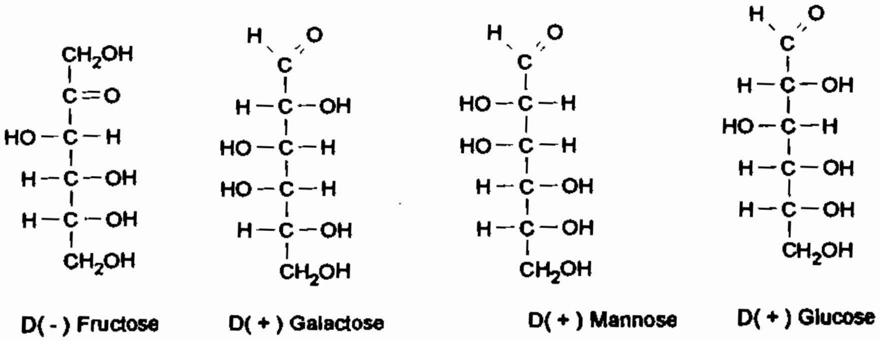
شكل ٣ ـ ٣

السكريات D-الالدهيديه (D- Aldoses)



شكل ٣ ـ ٤

السكريات الكيتونية المهمه بيولوجيا



شكل ٣ ـ ٥

تركيب أربعة من السكريات الأحادية لتوضيح أنواع التشكُل فيها.

D (+) جلوكوز يعتبر متشكل ابيمارى epimer لـ D (+) مانوز وذلك لانهما يختلفان فى التوزيع الفراغى حول ذره كربون واحدة (ذره الكربون الثانية).

السكريات الأحادية خماسية وسداسية الكربون توجد فى صورة حلقية

حتى هذه المرحلة قمنا بالتعبير عن تركيب السكريات الأُحادية الالدهيدية والكيتونية فى

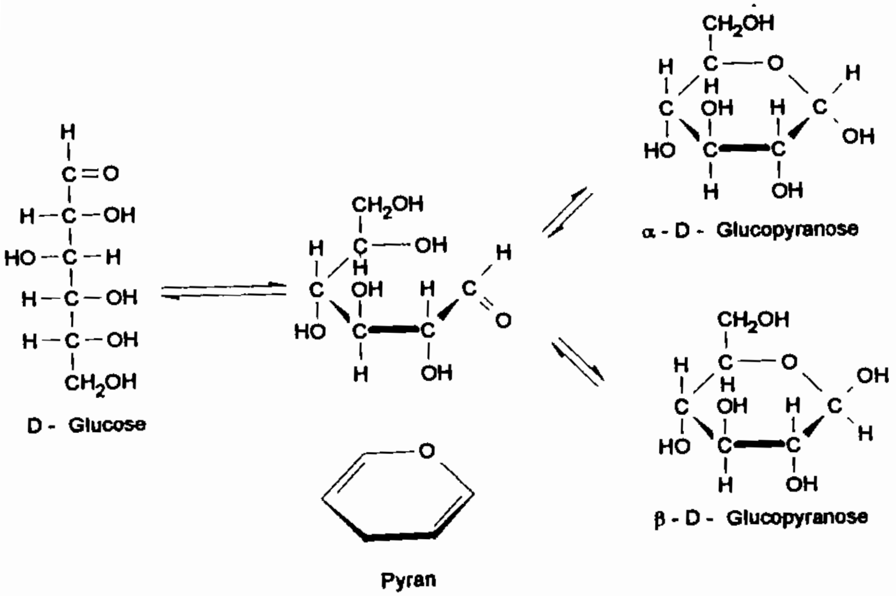
صورة سلاسل مفتوحة. بالرغم من أن مثل هذه الصيغ البنائية تعتبر صحيحه للسكريات ثلاثية ورباعية الكربون، فإن هناك بعض الدلائل التى تشير إلى أن السكريات الأحادية التى تحتوى على خمس ذرات أو ست ذرات كربون توجد فى صورة هيمى أسيتال حلقية والتى لا تحتوى على مجموعة كربونيل حره ولكنها توجد فى حالة إرتباط تساهمى مع أحد مجموعات الهيدروكسيل فى السلسلة. دعنا نأخذ D- جلوكوز نموذج لذلك:

(١) إذا كان جزئ الجلوكوز يحتوى على مجموعة الدهيد حره فإننا نتوقع أن يدخل فى تفاعلات الألدهيدات المعروفه. واذا كان ذلك صحيحا إلى حد ما فهو يتأكسد بمحلول بندكت أو محلول فهلنج، إلا أن تفاعله مع الميثانول وغاز كلوريد الهيدروجين يؤدى إلى إدخال مجموعة ($-OCH_3$) واحده فى حين أن الألدهيدات العادية ترتبط بمجموعتى ($-OCH_3$) وتتحول إلى أسيتال acetal .

(٢) هناك فى الواقع صورتان من D- (+) جلوكوز نحصل عليهما بالتبلور فى مذيبات مختلفه، ويعرفان بالاسماء α-(D)-جلوكوز و β-(D)جلوكوز قيمتا الدوران النوعى لهما +١١٢,٢° و+١٨,٧° على التوالى. واذا اذيب أى من هاتين الصورتين فى الماء وتتبعنا دوران المحلول نجده يتغير باستمرار إلى أن يصل إلى قيمة ثابتة هى +٥٢,٧°، وظاهره التغير هذه توصف بالدوران الذاتى mutarotation.

ولتفسير هذه المشاهدات أُقترح تركيب هيمى أسيتال hemiacetal حلقى للجلوكوز الذى ينشأ بتفاعل داخلى بين كربون الالدهيد واكسجين الهيدروكسيل على ذره الكربون الخامسة الذى ينتج حلقة سداسية غير متجانسة (شكل ٣ ـ ٦). ومن هنا ندرك أن التفاعل مع الميثانول لا يعدو إلاَّ أن يكون استكمال تحول هيمى أسيتال إلى اسيتال. واذا كان معظم الجلوكوز موجوداً فى صوره هيمى أسيتال إلاَّ أنه فى حالة إتزان مع نسبه صغيره من الصوره الالدهيديه المفتوحة، وهذا يفسر تأكسده وسائر تفاعلاته الأخرى التى يجارى فيها الالدهيدات. فعند تفاعل بعض جزيئات البناء المفتوح يتكون بدلا منها نتيجة تحول البناء الحلقى إلى البناء المفتوح ويستمر ذلك إلى أن يستنفذ كل الجلوكوز فى التفاعل.

تحوُّل البناء المفتوح إلى البناء الحلقي يؤدى إلى تكوين ذره كربون كيراليه جديدة هى ذره الكربون الأولى ولذلك ينتج متشكّلان من نوع دياستريومر diastereomers، فى أحدهما تكون مجموعة الهيدروكسيل على ذره الكربون الأولى استوائية equatorial (فى مستوى الحلقة) ويعرف هذا الدياستريومر باسم β-D- جلوكوز، وفى الثانى تكون مجموعة الهيدروكسيل محورية axial (عموديه على مستوى الحلقة) ويعرف هذا المتشكّل باسم α-D-جلوكوز، ولكنهما لا يتكونان بتركيز متساوى لأن أحدهما اكثر ثباتا من الآخر.



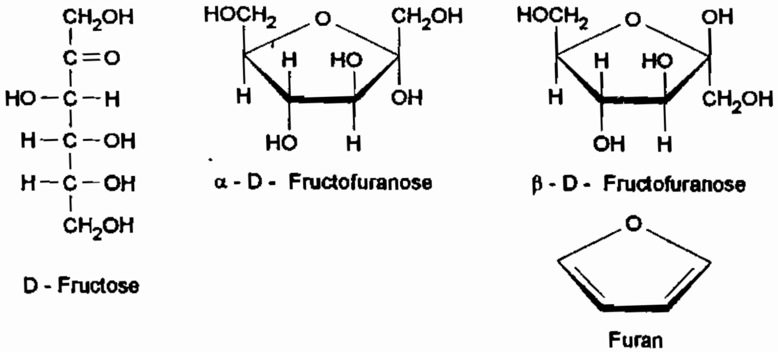
شكل ٣ ـ ٦

تكوين صوره هيمى اسيتال الحلقية للجلوكوز نتيجة للتفاعل الداخلى بين كربون الالدهيد واكسجين الهيدروكسيل على C_5

مثل هذان الدياستريومران الذى ينحصر اختلافهما فى الوضع الفراغى حول ذره كربون هيمى أسيتال (C_1) يدعيا مُتشكّلات أنوماريه anomers، كما توصف ذره

الكربون هذه بالذره الانومارية anomeric atom . واذا كان هيمى اسيتال تم بتكوين حلقة سداسية غير متجانسة فإن ذلك يظهر فى اسم الجلوكوز وذلك باستعارة لفظ يستند إلى اسم المركب سداسى الحلقة بيران Pyran وهو بيرانوز pyranose الذى يوضع بعد اسم السكر. مثال ذلك الجلوكوز الذى يوجد فى صوره حلقة سداسية يسمى جلوكو- بيرانوز glucopyranose ، والسكريات الالدهيديه السداسية توجد أيضا فى صوره حلقية خماسية، ونظرا لأن الصوره الحلقية الخماسية مشابهه للمركب فيوران Furan فتدعى السكريات فيورانوز Furanose . ومع ذلك فان السكريات الألدهيديه السداسيه فى الصوره الحلقية السداسيه أثبت بكثير عن الصوره الحلقية الخماسية ولذلك تكون سائدة فى محاليل السكريات الالدهيديه السداسيه. السكريات الالدهيديه خماسية الكربون من ناحية أخرى توجد فى صوره حلقة خماسيه مثال ذلك ريبوفيورانوز.

السكريات الكيتونيه سداسيه الكربون توجد أيضا فى الصوره الأنوماريه α و β . وفى هذه المركبات فإن مجموعة الهيدروكسيل على ذره الكربون الخامسة تتفاعل مع مجموعة الكربونيل على ذره الكربون الثانية مكونه حلقة فيورانوز تحتوى على رابطة هيمى أسيتال، فمثلا D- فركتوز يوجد له أنومران حلقيان هما D-α- فركتوفيورانوز و - D-β فركتوفيورانوز (شكل ٣ ـ ٧) .



شكل ٣ ـ ٧

الصورة الحلقية الخماسية للفركتوز

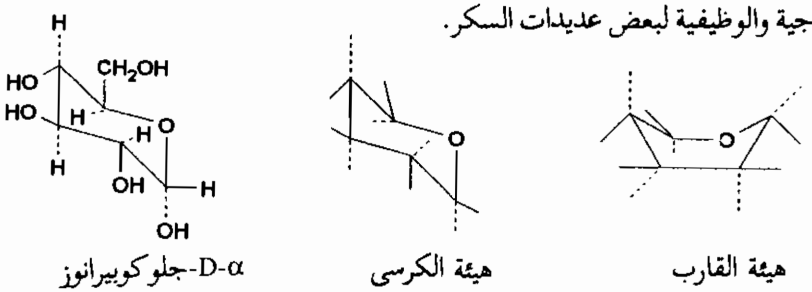
صيغة هاورث Haworth Formula

فى صيغة هاورْث يتم التعبير عن السكريات فى الصورة الحلقية البيرانية والفيورانية بحلقه سداسيه وخماسيه الزاويا على التوالى وتكون الذرات المكونه للحلقة السداسيه أو الخماسيه فى مستوى عمودى على مستوى الورقه أما المجموعات الكيميائية المرتبطة بهذه الذرات فتكون فى مستوى الورقه.

الهيئة الفراغية للسكريات الأحادية تأخذ صورة الكرسى أو القارب

بالرغم من ان صيغه هاورْث تستخدم عاده لتوضيح الصوره الحلقية للسكريات الأحادية (أشكال ٣ ـ ٦ و ٣ ـ٧) إلا أنها تشير إلى أن الجزئ مُسْتَوى. لكن الحقيقة أن الجزئ الحلقى ينثنى بشكل ما لتخفيف الإجهاد الزاوى torsional strain (أى إرتفاع طاقة الجزئ بسبب الحيود عن الزاوية الهرمية الرباعية) والاعاقه التجسُّميّه steric hindrance الناجم عن وجود ذرات الهيدروجين والأكسجين فى أوضاع منكسفه eclipsed . لذلك فإن الجزئ يتخذ هيئة تكون فيها الذرات على ذرات الكربون المتجاورة فى أوضاع متبادلة staggered ، كما أن جميع الزوايا تكون هرميه رباعيه.

ومعظم السكريات فى الصورة الحلقية السداسية توجد فى هيئة الكرسى chair form، ولكن البعض قد يوجد فى هيئة القارب boat form وهذه الصور تعبر عن صيغ الهيئة conformation form (شكل ٣ ـ ٨) والتى تعتبر ذات أهميه فى تحديد الخواص البيولوجية والوظيفية لبعض عديدات السكر.



شكل ٣ ـ ٨

صيغ الهيئة : الكرسى والقارب، و D-α-جلوكوبيرانوز فى هيئة الكرسى

السكريات الأحادية لها خواص إختزاليه

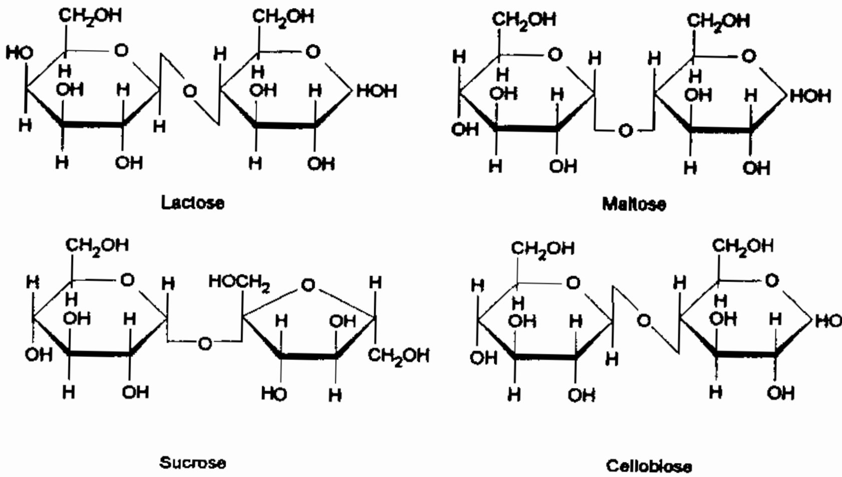
رغم أن السكريات الأحادية توجد فى صوره هيمى أسيتال حلقى، إلا أن هناك دائما تركيزاً قليلا من البناء المفتوح الذى يوجد فى حالة إتزان مع البناء الحلقى، لذلك تتأكسد مجموعة الألدهيد الحره بالعوامل المؤكسده المعتدله مثل سيانيد الحديديك وأيون النحاسيك ويمد الإتزان النظام بصوره البناء المفتوح كلما تأكسد جزء منه. وفى مثل هذه التفاعلات فإن العامل المؤكسد يختزل بواسطة السكريات الأحادية التى تعتبر فى هذه الحالة عوامل أو سكريات مختزلة. هذه الخاصية ذات فائدة فى التحليل الكمى للسكريات الأحاديه، فبتقدير كمية العامل المؤكسد التى أُختزلت بواسطة محلول من السكر فإنه يمكن حساب كميه السكر. وبهذه الطريقة فإنه يمكن تحليل الانظمة الحية لمحتواها من السكريات المختزله بعد إستخلاصها من هذه الأنظمة. فتقدير سكر الجلوكوز فى الدم والبول هو أحد الوسائل المهمة فى الكشف عن مرض السكر.

المالتوز والسكروز واللاكتوز هى السكريات الثنائية الشائعة

تتألف السكريات الثنائية من وحدتين لسكر أحادى واللذان يرتبطان ببعضها بواسطه إرتباط تساهمى. وفى معظم السكريات الثنائية فإن الرابطة الكيميائية التى تربط وحدتى السكر الأحادى تسمى الرابطة الجلايكوسيدبه glycosidic bond التى تتكون بتفاعل مجموعه هيدروكسيل فى سكر مع مجموعة الهيدروكسيل على ذره الكربون الأنومارية فى السكر الآخر. وتتميأ الروابط الجلايكوسيديه بسهوله بواسطة الأحماض ولكنها تقاوم التفكك بالقواعد، لذلك فإنه يمكن تفكيك السكريات الثنائية إلى عناصرها من السكريات الأحادية بالغليان مع الأحماض المخففه.

وتنتشر السكريات الثنائية فى الطبيعة، وأكثرها سيوعاً سكروز succrose ولاكتوز lac-tose ومالتوز maltose . والمالتوز هو أبسط السكريات الثنائية ويحتوى على وحدتين من D-جلوكوز يرتبطان ببعضهما بواسطة الارتباط الجلايكوسيدى بين ذره الكربون الانومارية (C_1) فى أحد الوحدتين وذره الكربون الرابعة (C_4) فى وحدة الجلوكوز الأخرى

(شكل ٣ ـ ٩). ويطلق على هذا الارتباط بالارتباط الجلايكوسيدى α (١←٤) وذلك لان ذره الكربون الأولى (C_1) الداخله فى الارتباط الجلايكوسيدى توجد فى الهيئة الفراغية α (الفا) أما ذره الكربون الأولى فى السكر الآخر والتى لا تدخل فى الارتباط يمكن ان توجد فى الصورة α (الفا) أو β (بيتا). والمالتوزسكر مختزل لانه يحتوى على مجموعة هيمى أسيتال حره توجد فى حالة إتزان مع البناء المفتوح. ينتج سكرمالتوز من انحلال النشا بواسطة انزيمات أمايلاز amylase ، أما المالتوز ذاته فيمكن أن يتحلل مائيا بواسطة انزيم مالتاز maltase إلى وحدتين من D - جلوكوز.



شكل ٣ ـ ٩
السكريات الثنائية الشائعة

السيلُوبيوز cellobiose سكر ثنائى يحتوى أيضا على وحدتين من D- جلوكوز ولكن يختلف عن المالتوز فى احتوائه على الارتباط الجلايكوسيدى β (١ ← ٤)، ويتحصل على سيلُوبيوز من تفكك السليلوز بواسطة انزيم السليولاز cellulase.

السكر الثنائى لاكتوز الذى يتألف من D -جلوكوز و D- جالاكتوز يوجد فقط فى لبن الثدييات وفى بعض الفطريات ويحتوى على الارتباط الجلايكوسيدى β (١ ← ٤)، ونظرا لأنه يحتوى على مجموعه هيمى أُسيتال فى وحده الجلوكوز فإنه يُظهر سلوكا

مختزلا ودورانا ذاتياً. ويتميأ لاكتوز إنزيميا بواسطة لاكتاز lactase فى الخلايا المخاطية المعوية، وهذا الانزيم يكون نشط جداً فى الاطفال الرضع ويقل نشاطه بعد ذلك فى كثير من المجموعات البشريه، ولذلك فإن الأشخاص فى هذه المجموعات تُبدى حساسية تجاه اللاكتوز lactose intolerance وذلك لعدم انحلاله وامتصاصه ومن ثم تراكمه فى الأمعاء الدقيقة.

السكروز سكر ثنائى يتألف من α- D- جلوكوز و β-D-فركتوز مرتبطان بالارتباط الجلايكوسيدى α (١ ← ٢)، ولذلك فإن سكروز سكر غير مختزل ولا يُبدى ظاهره الدورانى الذاتى وذلك لدخول ذرتى الكربون الانوماريتين فى وحدتى السكر الأحادى فى الارتباط الجلايكوسيدى. يتحصل على السكروز تجاريا من قصب السكر أو البنجر، وفى معظم النباتات يمثل السكروز الصوره الأساسية لنقل الطاقة والكربون من خلايا البناء الضوئى إلى الخلايا التى لا تقوم بعملية البناء الضوئى. واختيار السكروز بدلا من الجلوكوز وهو الناتج الأول لعملية البناء الضوئى قد يرجع إلى الرابطة α (١ ← ٢) التى لا تتأثر بانزيمات الأكسدة والتميؤ اثناء عملية النقل حتى يصل إلى موضع تمثيله.

يتميأ السكروز إلى D-جلوكوز و D-فركتوز بواسطة إنزيم سكريز succrase (يُدعى أيضا انفرتيز invertase) الذى يوجد فى الخلايا المبطنه للأمعاء الدقيقة وفى النباتات.

عديدات السكر تحتوى على عدد كبير من السكريات الأحادية وتقوم إما بوظائف بنائية أو تمثل صورة مخزنة للطاقة

معظم الكربوهيدرات المنتشرة فى الطبيعة توجد فى صوره عديدات السكر وهى جزيئات ذات وزن جزيئى كبير تتكون من إرتباط عدد كبير من السكريات الأحادية، فهى مبلمرات للسكريات الأحادية. وبالتميؤ الكامل بواسطة الأحماض أو بإنزيمات متخصصة فإن عديدات السكر تنتج سكريات أحادية أو مشتقاتها.

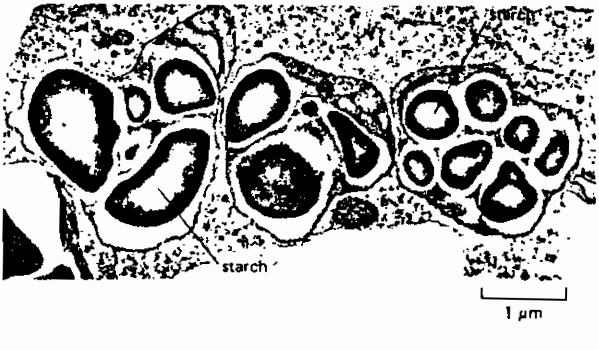
تختلف عديدات السكر فى طبيعة وحدات السكر الأحادى المتكرره ونوع الرابطه وطول السلسله ودرجة التفرع. ويوجد نوعان من عديدات السكر: عديدات السكر

المتجانسة والتى تحتوى فقط على نوع واحد من الوحدات البنائية، وعديدات السكر غير المتجانسة والتى تحتوى على نوعين أو اكثر من الوحدات البنائية. وعديدات السكر بصوره عامه ليس لها وزن جزيئى محدد كما فى البروتين، ولكنها تحتوى عاده على مخلوط من جزيئات تختلف فى وزنها الجزيئى ،لذلك يعبر عن وزنها الجزيئى بمتوسط الوزن الجزيئى.

عديدات السكر إما تُمثل صوره مخزنه للطاقة مثل النشا فى النباتات والجلايكوجين فى الحيوانات والفطريات، أو تقوم بوظيفة تركيبية فى البناء المادى لجدر الخلايا والأنسجة الضامة مثل السليلوز فى جدر الخلايا النباتية وحمض الهيالورونيك hyaluronic فى الأنسجةالضامة.

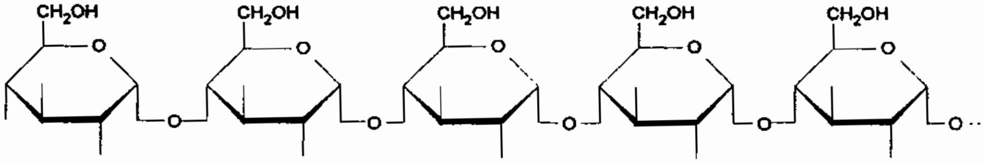
النشا هى عديد السكر التى تخزن فى النباتات

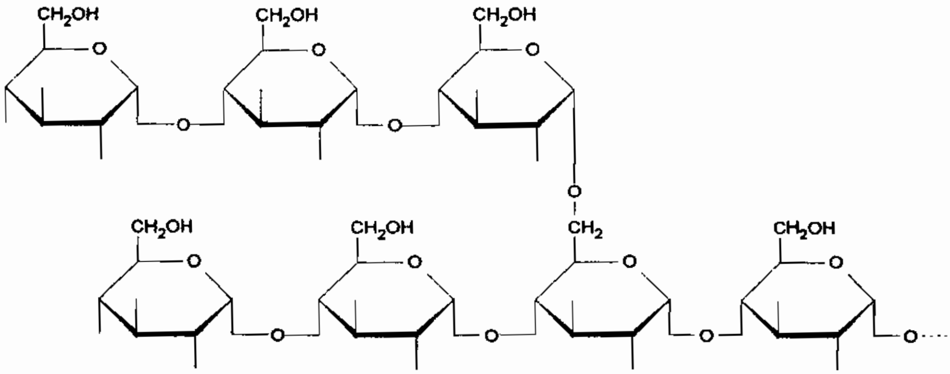
تعتبر النشا starch اكثر عديدات السكر المخزنة أهميه فى الطبيعة فهى تُمثل المخزون الغذائى للنباتات، ولكنها فى هذه الصوره تُمثل أيضا أحد عناصر التغذيه الرئيسية للحيوانات.ورغم أن النشا تنتشر أساساً فى الدرنات مثل البطاطس وفى البذور خاصه الأذره والقمح، فإن معظم خلايا النباتات لها القدره على بناء النشا. توجد النشا فى صوره حبيبات كبيره فى البلاستيدات إماً فى الكلوروبلاست وهى موضع تثبيت الكربون أو فى الأمايلوبلاست وهى بلاستيدات متخصصه فى تخزين النشا (شكل ٣ – ١٠). وتحتوى



شكل ٣ ـ ١٠
ثلاثة من أمايلوبلاست وهى البلاستيدات المخزنه للنشا فى خلايا قمه جذور فول الصويا

النشا على مكونين يُمكن فصلهما، أحدهما يذوب فى الماء الساخن ويُدعى α - أمايلوز α - amylose، والآخر لا يذوب فى الماء ويُدعى أمايلوبكتين amylopectin. يتكون جزئ α - أمايلوز من سلسله طويله غير متفرعه من وحدات D- جلوكوز التى ترتبط ببعضها بواسطة الروابط الجلايكوسيديه α (١ ← ٤) (شكل ٣ ـ ١١)، وتختلف سلاسل α - أمايلوز فى عدد وحدات الجلوكوز التى تتراوح بين ٦٠ إلى ٣٠٠ وحده.





شكل ٣ ـ ١١

أمايلوز وأمايلوبكتين وهما مكونات النشا

الأمايلوبكتين جزئ متفرع (شكل ٣ ـ ١١)، وبينما ترتبط وحدات D- جلوكوز بالرابطة α (١ ← ٤) فى السلسله الرئيسية فإن مناطق التفرع فى جزئ الأمايلوبكتين تحتوى على الرابطة α (١ ← ٦). والوزن الجزيئى للأمايكوبكتين كبير جداً قد يصل إلى مليون.

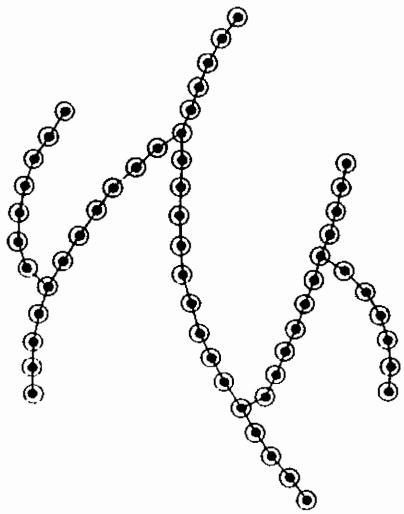
اكثر من نصف الكربوهيدرات التى يتناولها الإنسان تكون فى صوره نشا. وكل من الأمايلوز والأمايلوبكتين تتميأ بواسطة إنزيم α- أمايلاز α- amylase الذى يفرز من الغدد اللعابية والبنكرياس. فيقوم إنزيم α -أمايلاز بتفكيك الإرتباط الجلويكوسيدى α (١←٤) عشوائيا فى سلسله الأمايلوز مع تكوين مخلوط من جلوكوز ومالتوز. ويقوم انزيم α ـ أمايلاز أيضا بتفكيك الروابط α (١←٤) الطرفية فى الأمايلوبكتين ولكنه لايستطيع تفكيك الروابط α (١←٤) القريبة من نقط التفرع وكذلك الروابط α (١←٦) فى مناطق التفرع، ولذلك فإن ناتج التميؤ بهذا الإنزيم هو D- جلوكوز وكميه صغيره من المالتوز وجزيئيات شديدة التفرع تدعى الدكسترين المحدود limited dextrine. ويقوم إنزيم آخر هو α (١←٦) جلوكوسيدير α (1→ 6) glucosidase بتفكيك الروابط α (١←٦) فى نقط التفرع وبذلك يسمح لإنزيم أمايلاز بتفكيك الروابط α (١←٤) المتبقية. وعلى ذلك فإن التأثير المشترك لأنزيمى α – أمايلاز وα (١←٦) جلوكوسيدير هو تحويل الأمايلوبكتين إلى D- جلوكوز ومالتوز.

إنزيم β – أمايلاز الذى يوجد فى المولت (الشعير المنبت) يختلف عن α – أمايلاز فى أنه يقوم بتفكيك الروابط α (١←٤) بالتبادل من الطرف غير المختزل، وبذلك ينتج أساساً مالتوز وكميه صغيره من D- جلوكوز.

الجلايكوجين هو عديد السكر المخزن فى الحيوانات

الجلايكوجين glycogen هو نوع آخر من عديدات السكر الذى يخزن فى خلايا الكبد والعضلات فى الحيوانات كمخزون إحتياطى للطاقة. ويوجد الجلايكوجين فى الكبد فى صوره حبيبات كبيره منتشره فى السيتوبلازم والتى تتكون بدورها من حبيبات صغيره وهذه يتكون كل منها من جزئ جلايكوحين وهو جزئ على درجة كبيره من التفرع ويصل وزنه الجزيئى إلى عده ملايين. يوجد الجلايكوجين أيضا فى الفطريات حيث يستخدم كمخزون للطاقة فى هذه الكائنات.

يماثل الجلايكوجين الامايلوبكتين من ناحية التركيب غير أنه أكثر تفرعا، فيحدث التفرع كل ٨ ـ ١٢ وحده جلوكوز (شكل ٣ ـ ١٢). ترتبط وحدات الجلوكوز فى المناطق غير المتفرعه فى جزئ الجلايكوجين بالرابطة α (١←٤)، أما فى نقط التفرع فإن الإرتباط يكون α (١←٦).



شكل ٣ ـ ١٢

مخطط لقطاع فى جزئى الجلويكوجين

يتميأ الجلايكوجين فى القناة الهضمية بواسطة إنزيمى α أمايلاز و α (١←٦) جليكوسيديز ويكون الناتج هو D- جلوكوز ومالتوز وهو فى ذلك يشابه الأمايلوبكتين. أما فى الخلايا الحيوانيه والفطريات فإن الجلايكوجين يتفكك بإنزيم آخر هو جلايكوجين فوسفوريليز glycogen phosphorylase الذى يفكك الجلايكوجين إلى جلوكوز ١ ـ فوسفات وليس إلى الجلوكوز الحر.

السليلوز هو العنصر التركيبى الأساسى فى جدر الخلايا النباتية

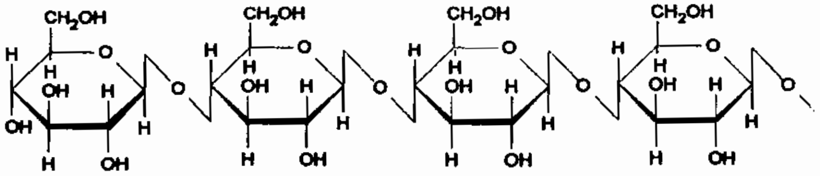
كثير من عديدات السكر تعمل كعناصر تركيبية فى البناء الخارجى للخلايا وذلك

فى الجدر الخلوية للكائنات وحيدة الخلية والنباتات الراقية والغلاف الخارجى للخلايا الحيوانية. والبعض الآخر من عديدات السكر تعمل كعناصر تركيبية فى الأنسجة الضامة فى الفقاريات وفى الهيكل الخارجى فى الكائنات مفصلية الأرجل. فعديدات السكر البنائية تعمل على إعطاء الحماية والشكل والدعامة للخلايا والأنسجة الحية.

السليلوز cellulose هو اكثر عديدات السكر انتشاراً فى الطبيعة، كما أنه أكثر المركبات العضوية التى تنتجها الكائنات الحية على الإطلاق. والسليوز وهو مادة ليفية غير ذائبة فى الماء يوجد فى جدر الخلايا الوقائية للنباتات خاصة السيقان والجذوع وكل الأجزاء الخشبية فى الأنسجة النباتية. فهو يُشكل حوالى نصف ماده الخشب بينما القطن تقريبا عبارة عن سليلوز نقى.

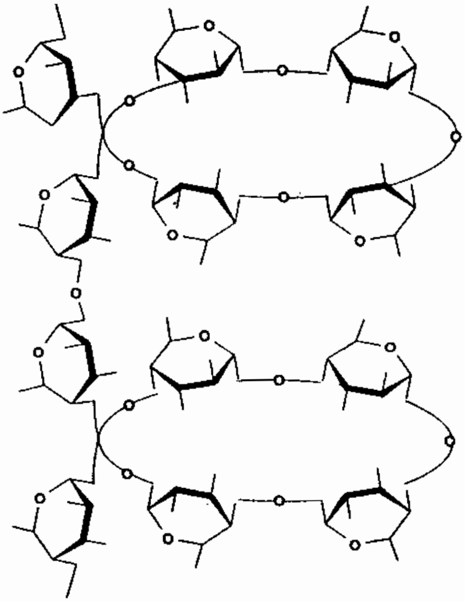
السليلوز عديد سكر متجانس حيث يتكون من سلسلة مستقيمه غير متفرعه تحتوى على ١٠,٠٠٠ أو أكثر من وحدات D- جلوكوز التى ترتبط ببعضها بواسطة الروابط الجلايكوسيديه β (١ ⟵٤). وقد يظهر من ذلك أنه يشبه فى تركيبه أمايلوز، لكن الحقيقة هناك اختلاف جوهرى فى أن الارتباط (١ ⟵٤) فى السليلوز يوجد فى الهيئة الفراغية (β) بينما هى (α) فى الأمايلوز والأمايلوبكتين والجلايكوجين. وهذا الاختلاف والذى يظهر أنه اختلاف بسيط فى تركيب السليلوز وأمايلوز يؤدى إلى تكوين مبلمران يختلفان فى خواصهما بدرجة كبيرة. فالرابطة β (١ ⟵٤) فى السليلوز تُؤدى إلى تكوين سلاسل ممتده والتى تتجمع عن طريق الروابط الهيدروجينية مكوّنه الياف دقيقة (شكل ٣ ـ ١٣). من ناحية أخرى، فإن الارتباط α (١ ⟵٤) فى النشا والجلايكوجين يُؤدى إلى تكوين هيئة حلزونية تكون مناسبة لتكوين حبيبات كُرّيه (شكل ٣ ـ ١٣).

فى حين تستطيع انزيمات α – أمايلاز فى الفقاريات أن تشطر إرتباطات α (١ ⟵٤) فى النشا والجلايكوجين، فإنها لا تستطيع شطر إرتباطات β (١ ⟵٤) فى السليلوز، لذلك فإن هذا المستودع الكربوهيدراتى الهائل الذى يحتوى على اكثر من نصف الكربون العضوى لا يُستفاد منه فى تغذيه معظم الحيوانات الراقية. لكن هناك أنواعاً



(أ)

(ب)



(جـ)

شكل ٣ ـ ١٣

تركيب السليلوز والهيئات الفراغية المختلفة للسلاسل α (١ ← ٤) للسليلوز والسلاسل α (١←٤) فى النشا والجلايكوجين

أ ـ جزء من سلسلة جزئ السليلوز الذى يحتوى على الرابطة α (١ ← ٤)

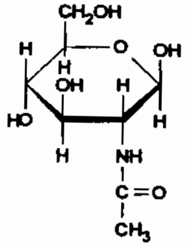
ب ـ مخطط بيانى يوضح سلاسل السليلوز المتوازيه التى ترتبط مع بعضها بواسطة الروابط الهيدروجينيه

جـ ـ مخطط بيانى لجزئ الأمايلوز الذى يحتوى على الروابط α (١ ← ٤) التى تؤدى إلى هيئة حلزونية

من البكتريا والحيوانات المجهرية التى لها القدره على تميؤ السليلوز إلى D- جلوكوز. فالنمل الأبيض يهضم السليلوز وذلك لأنه يأوى فى قناته الهضمية أحد الكائنات الدقيقة (Trichonympha) والتى تُفرز السليولاز cellulase وهو الإنزيم المحلل للسليلوز وبذلك تُـمكّن النمل الأبيض من هضم الخشب. الفطريات والبكتريا التى تقوم بتعفن الخشب تنتج أيضا انزيم السليولاز.

الأبقار والحيوانات المجترة الأخرى هى الفقاريات الوحيد التى تستطيع إستخدام السليلوز كماده غذائية بطريق غير مباشر. فمعده هذه الحيوانات تكون بيئة مناسبة لنمو أنواع من الكائنات الدقيقة التى تفرز إنزيم السليولاز الذى يفكك السليلوز إلى D-جلوكوز، والذى يتخمر بدوره إلى أحماض دهنية قصيرة السلسلة خاصة البروبيونيك وثانى اكسيد الكربون والميثان الغازى. والأحماض الدهنية الناتجة والتى تُمتص فى الدوره الدمويه للحيوانات المجتره تُمثل المصدر الأساسى للكربون والطاقة لهذه الحيوانات.

وكيتين chitine مبلمر متجانس خطى يتكون من إرتباط وحدات N-أسيتايل D-جلوكوز أمين N- acetyl-D -glucosamine بالروابط β (١←٤) هو عديد السكر البنائى الذى يوجد فى غلاف أو الهيكل الخارجى للسرطانات البحرية وكثير من الحشرات، وهو بذلك يشبه سليلوز ما عداً أن المجموعة المستبدله على ذره الكربون الثانية (C_2) هى مجموعة أمين مُـؤستّله (شكل ٣ ـ ١٤).



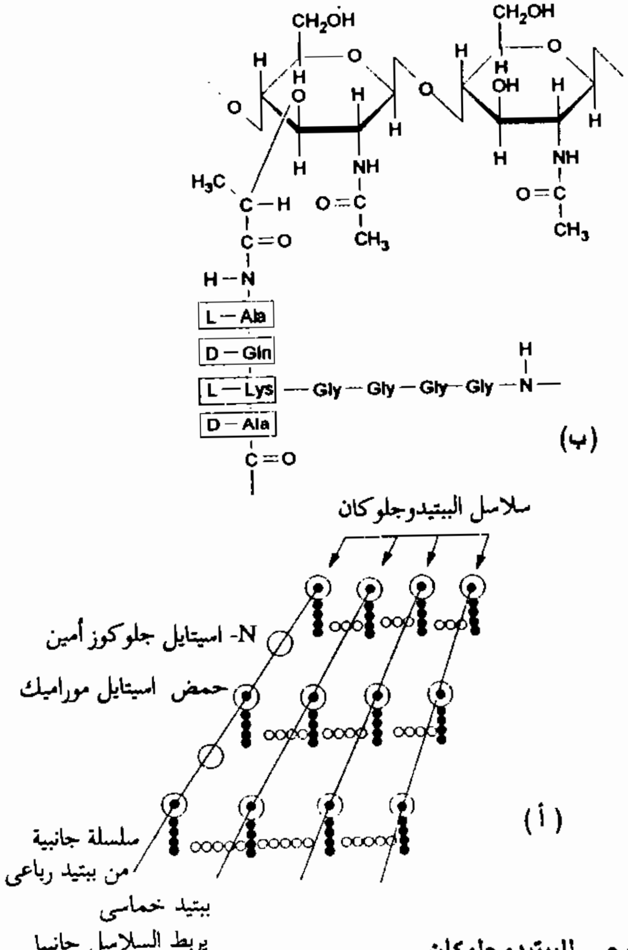
N - acetyl - D - Glucoseamine

شكل ٣ ـ ١٤

N- أسيتايل D- جلوكوز أمين وهو الوحده البنائية للكيتين وعدد آخر من عديدات السكر البنائية

ببتيدوجلوكان هو العنصر البنائى فى جدر الخلايا البكتيرية

الخلايا البكتيرية بالمقارنة بالخلايا الحيوانية تحاط من الخارج بجدر خلوية والتى تعطى الدعامة الميكانيكية والشكل العام للخلايا، كما أنها تحدد كثيرا من الخواص الفسيولوجية للبكتريا. يحتوى جدار الخلية البكتيرية والذى يغلف الغشاء الخلوى من الخارج على سلاسل من عديدات السكر المتوازية التى ترتبط ببعضها على مسافات فاصلة بارتباطات مستعرضة من عديد الببتيد (شكل ٣ـ١٥). ونظرا لأن السلسلة الببتيدية قصيره وليست



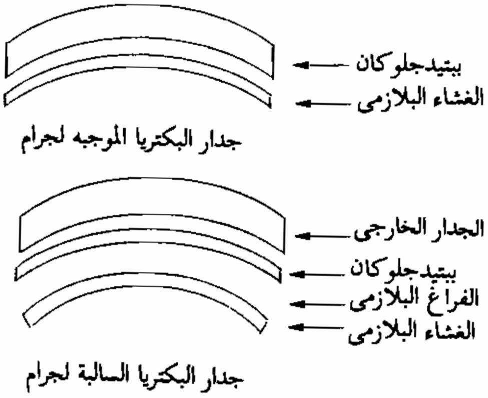
شكل ٣ ـ ١٥

(أ) مخطط توضيحى للببتيدوجلوكان

(ب) وحدة البناء الأساسية فى الببتيدوجلوكان فى Staphylococcus aureus

كبيره كما فى البروتين فإن هذا البولبيمر polymer يدعى ببتيدوجلوكان peptidoglu-can والذى يشير إلى الطبيعة المهجنه للبوليمر وهو إحتوائه على عنصر ببتيد وعنصر عديد السكر. تتكون سلسلة عديدات السكر من وحدات سكر أحادى متبادلة من N- أسيتايل D- جلوكوز وحمـض N- أسيتايل موراميـك اللذان يرتبطان بالإرتباط الجلايكوسيدى β (١←٤) (شكل ٣ ـ ١٥). ويتصل بكل وحده حمض أسيتايل موراميك سلسلة جانبية من ببتيد رباعى. كما أن سلاسل عديد السكر المتوازية ترتبط عرضيا ببعضها بواسطة سلاسل من عديد الببتيد والتى تختلف فى تركيبها من نوع إلى آخر.

ففى البكتريا الكرويه العنقودية staphylococcus aureus التى تسبب تقيح الأنسجة مثل الجلد والعظم والرئه فإن الببتيـد الرباعـى يتألـف من L- الآنـين و D- جلوتامين و L- لايـسين و D-الآنين، بينما ترتبط وحدات حمض N-أسيتايل موراميك فى عديدات السكر المختلفة بواسطة ببتيد خماسى يحتوى فقط على جليسين. ومنذ أكثر من نصف قرن صنِّفت البكتريا إلى موجبة لجرام وسالبه لجرام بناء على تفاعلها مع صبغه جرام. وهذان النوعان من البكتريا لهما جدار خلوى مختلف (شكل ٣ ـ ١٦)، فالغشاء



شكل ٣ ـ ١٦

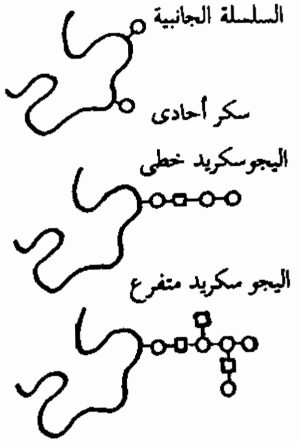
مخطط بيانى يُوضح الفرق بين تركيب غلاف الخلايا البكتيرية الموجبة والسالبة لجرام

البلازمى فى البكتريا الموجبة لجرام يحاط بجدار سميك يبلغ سمكه ٢٥٠ أنجستروم

الذى يحتوى على ببتيدوجلوكان وحمض تيكويك teichoic acid . بينما فى البكتريا السالبه لجرام مثل بكتريا القولون فإن طبقه الببتيدوجلوكان تحاط بغلاف خارجى يحتوى على بروتين وليبيدات وعديد السكر الليبيديه lipopolysaccharide . ومن المعروف أن الجدار الخلوى السليم يشكل أساس لحمايه ونمو وانقسام البكتريا. مع ذلك فإن البنسلين وهو أحد المضادات الحيوية الهامة فى معالجة الإصابة البكتيريه يـثبط الخطوه الأخيرة فى البناء الانزيمى للببتيدوجلوكان فى الكائنات الحساسه للبنسلين وبذلك يتوقف البناء الكامل للجدار الخلوى وتفشل بذلك البكتريا فى استكمال نموها وانقسامها.

غلاف الخلايا الحيوانية يحتوى على جلايكوبروتين

الجلايكوبروتينات glycoproteins هى بروتينات ترتبط تساهميا بجزء كربوهيدراتى الذى قد يكون سكراً أحاديا مفرداً أو سكر أليجو قصير نسبيا (شكل ٣ ـ ١٧) والذى تتراوح نسبته بين ١ ٪ إلى ٦٠ ٪. وبعض الجلايكوبروتينات تحتوى فقط على واحد أو عدد قليل من المجموعات الكربوهيدراتيه والبعض الآخر يحتوى على عدد كبير من السلاسل الجانبيه. توجد الجلايكوبروتينات وتقوم بوظائفها إمّـا على سطح الخلايا فى الاغلفة الخلويه أو خارج الخلايا كما فى بلازما الدم.



شكل ٣ ـ ١٧

ثلاثة أنواع من الجلايكوبروتينات التى تختلف فى حجمها ومحتواها من سلاسل الكربوهيدرات الجانبية

من الجلايكوبروتينات التى تقوم بوظيفه غير عاديه هى تلك الجلايكوبروتينات التى توجد فى بلازما بعض الأسماك المقاومه للتجمد والتى تعيش فى القطب الشمالى والقطب الجنوبى على درجة حرارة -١,٩°م وذلك لاحتواء دمها على ٢,٥٪ من الجلايكوبروتينات التى تخفض نقطه التجمد بتثبيط تكوين بللورات الثلج.

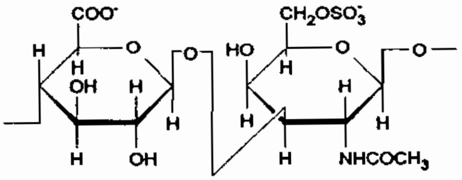
من الجلايكوبروتينات التى توجد على سطح الخلايا هو جلايكوفورين glycophorin الذى يوجد فى غشاء كرات الدم الحمراء ويحتوى على ٥٠٪ كربوهيدرات فى هيئة سلسلة من عديد السكر التى ترتبط بأحد أطراف سلسله عديد الببتيد. أما الجلايكوبروتين الليفى فيبرونكتين fibronectin يوجد على سطح الخلايا الحيوانية ويظهر أنه يعزز الالتحام بين الخلايا المتشابهة.

بروتوجلايكان وحمض هيلارونيك يمثلا العناصر الأساسية فى المادة بين خلوية

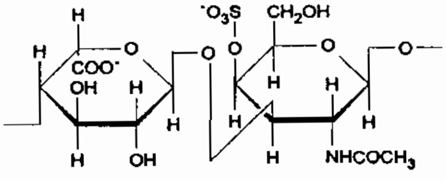
المجموعة الأخرى من عديدات السكر البنائية هى جلايكوز أمينوجلايكان glycosami-noglycan (عُرفت من قبل بعديدات السكر المخاطية mucopolysaccharide) التى ترتبط عاده مع البروتين لتكون بروتوجلايكان protoglycan الذى سمى من قبل ميوكوبروتين mucoprotein. تختلف البروتوجلايكان بدرجة كبيره عن الجلايكوبروتين، فالجلايكوبروتينات عاده تحتوى على ١٪ إلى ٦٠٪ كربوهيدرات فى صورة سلاسل عديدة قصيرة نسبيا وغير متفرعه من سكريات الاليجو التى تختلف فى تركيبها وتنتهى سلاسلها غالبا بحمض سياليك Sialic . بالمقارنة فإن البروتوجلايكان أكبر بكثير حيث يبلغ وزنها اكثر من مليون دالتون وتحتوى عاده على ٩٠٪ إلى ٩٥٪ بالوزن كربوهيدرات فى صورة عدد كبير من سلاسل طويله غير متفرعه من جلايكوز أمينوجلايكان عاده بدون حمض سياليك.

تتكون سلاسل جلايكوز أمينوجلايكان من وحدات متكرره من سكر ثنائى، ويكون دائما أحد وحدتى السكر فى السكر الثنائى عباره عن سكر أمينى (N- أسيتايل جلوكوز أمين أو N- أسيتايل جالاكتوز أمين) . وتحتوى جلايكوز أمينوجلايكان على عدد كبير

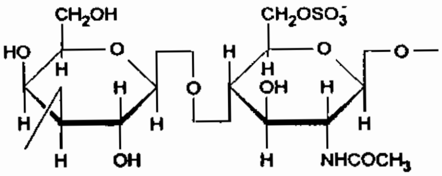
من الشحنات السالبه التى ترجع إلى وجود مجموعات كربوكسيل أو كبريتات أو كلاهما فى عدد كبير من وحدات السكر (شكل ٣ ـ ١٨). وقد أمكن تمييز سبع أنواع من جلايكوز أمينوجلايكان بناء على نوع وحدات السكر ونوع الإرتباط بين وحدات السكر وعدد وموضع مجموعات الكبريتات، وهذه المجموعات هى: كوندريتين ٤ ـ كبريتات chondroitin 4 - sulfate ، كوندريتين ٦ ـ كبريتات chondroitin 6-sulfate ، كبريتات الديرماتان dermatan sulfate ، كبريتات الهيباران heparan sulfale ، هيبارين heparin ، كبريتات الكيراتان keratan Sulfate وحمض الهيلارونيك hyaluronic acid (وهو المجموعة الوحيدة التى لا تحتوى على مجموعات كبريتات مرتبطة بوحدات السكر).



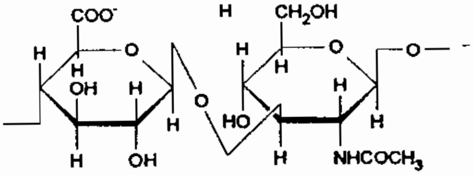
Chondroitin 6-sulfate



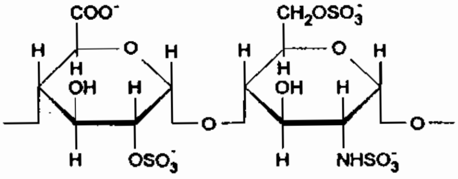
Dermatan sulfate



Keratan sulfate



Hyaluronate

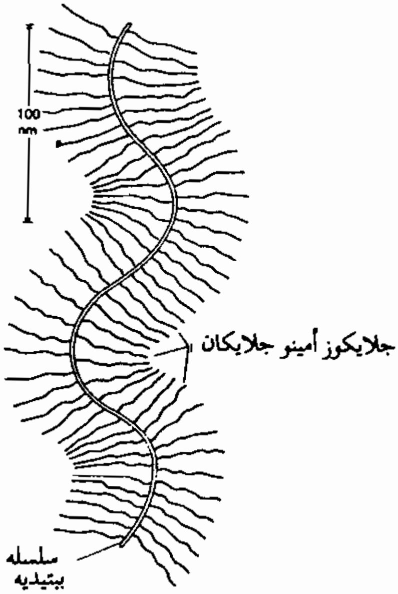


Heparin

شكل ٣ ـ ١٨

تركيب السكر الثنائى المتكرر فى بعض جلايكوز أمينوجلايكان الأساسية.

فى البروتوجلايكان يرتبط عدد كبير من سلاسل جلايكوز أمينوجلايكان بالسلسلة الببتيدية (شكل ٣ ـ ١٩). ونظرا لان سلاسل جلايكوز أمينوجلايكان محبه للماء فإنها ترتبط بكمية كبيره من الماء مكونة هلام مائى hydrated gels، وتعزز هذه الخاصية نتيجة لوجود الكثافة العالية من الشحنات السالبه والتى تجذب الكاتيونات النشطة أسموذيا. وخاصيه جذب الماء لسلاسل جلايكوز أمينوجلايكان تنشئ ضغط انتفاخ swelling pressure بين الخلايا الذى يقاوم قوى الانضغاط compressive force ، ولذلك فإن بروتوجلايكان تكون مناسبة للوظائف التى تقوم بها كماده مالئه فى الانسجه الضامه connective tissue . وهناك من الدلائل المتزايده التى تشير إلى أن حمض هيلارونيك له وظيفة خاصة فى الأنسجة وهو تسهيل هجره الخلايا اثناء التكوّن التشكلى morpho-genesis والإصلاح repair .



شكل ٣ ـ ١٩

مخطط توضيحى لتركيب جزئ برتوجلايكان الذى يشير إلى وجود عدد كبير من سلاسل جلايكوز أمينوجلايكان

المراجع

Baker, R. : Organic Chemistry of Biological compounds. Englewood Cliffs, N.J, Prentice - Hall, 1971.

Conn, E.E., P.K. Stumpf, G.Bruening, and R.H. Doi: Outlines of Biochemistry, 5th ed., John wiley & Sons, New York, 1987.

Davidson, E.A.: Carbohydrate chemistry, Holt, New York, 1967.

Florkin, M., and E.H. stotz (eds.): Comprehensive Biochemistry, ser. II, vol. 5, Carbohydrates, Elsevier, New York, 1963.

Lehninger, A.L.: Principles of Biochemistry, worth, New York, 1982.

Morrison, R.T., and R. N. Boyd: Organic Chemistry, 3rd ed., Boston, Allyn and Bocon, 1973.

Pigman, p., and D.Horton (eds.): The Carbohydrates, 2nd ed., Academic Press, New York, 1970.

Wood, W.B., J.H. Wilson, R.M. Benbow, and L.E.Hood: Biochemistry: A proplems Approach, Benjamin, Menlo Park, Calif., 1974.

Zubay, G. (coord. author): Biochemistry, Addison - wesley, Reaing, Mass., 1983.

تمارين

١ ـ كيف تعلل وجود ١٦ متشكلاً فراغيا للسكر الالدهيدى سداسى الكربون (الدوهكسوز) وهو فى الصيغة المفتوحة بينما يوجد ٣٢ متشكلاً فراغيا لنفس السكر وهو فى الصورة الحلقية؟

٢ ـ إرسم الصيغة التركيبيه لأى من السكريات β- D- الالدهيديه سباعيه الكربون فى الصوره الحلقية البيرانيه وأجب عن الأسئلة التالية:

أ ـ كم عدد ذرات الكربون غير المتماثلة (الكيراليه) فى هذا السكر؟

ب ـ كم عدد المتشكلات الفراغية المحتمله نظريا للسكر المذكور؟

جـ ـ ارسم الصيغة التركيبيه لمتشكل أنوميرانى anomer للسكر المذكور.

د ـ ارسم الصيغة التركيبيه لمتشكل إيبيمارى epimer للسكر المذكور.

٣ ـ مخلوط من α و β– D- جالاكتوز الدوران الضوئى له عند الاتزان يساوى +٨٠,٢° فإذا كان الدوران النوعى لـ α – D- جالاكتوز النقى يساوى +١٥٠,٧° و β-D- جالاكتوز +٥٢,٨°. إحسب نسبة α و β-D- جالاكتوز فى المخلوط عند الاتزان.

٤ ـ بالرغم من أن السكر الثنائى لاكتوز يوجد فى صوره متشكلين أنوماريين فإنه لا توجد متشكلات أنوماريه للسكر الثنائى سكروز ـ فسر ذلك.

٥ ـ بالرغم من أن كل من الجلايكوجين والسليلوز عبارة عن بوليمر من الجلوكوز الذى يرتبط بالارتباط الجلايكوسيدى (١←٤) فإنهما يختلفان بدرجة كبيره فى الخواص الفيزيائية. ما هى الخصائص التركيبيه لكل منهما التى تعكس هذا الاختلاف فى الخواص؟ ما هى الميزات البيولوجية للخواص الفيزيائية لكل منهما؟

فصـل ٤

الليبيدات

Lipids

الليبيدات هى مجموعه المركبات البيولوجيه التى يمكن إستخلاصها من الخلايا والأنسجة الحيه بالمذيبات العضويه مثل الكلوروفورم والايثير والبنزين. وبالرغم من أن الليبيدات تشمل مجموعه كبيره ومتنوعه من المركبات فإن لها فقط أربع وظائف بيولوجيه: (١) فى جميع الخلايا تمثل الليبيدات أحد العناصر البنائية الأساسية فى الأغشيه الخلويه، (٢) بعض الليبيدات (ثلاثى أسايل جليسرولات) تستخدم كمخزن إحتياطى للطاقه، (٣) بعض الفيتامينات والهورمونات التى توجد في الحيوانات هى ليبيدات أو مشتقاتها، (٤) الأحماض المرارية وهى نوع من الليبيدات تستخدم فى إذابه أنواع الليبيدات الأخرى أثناء عملية الهضم.

الأحماض الدهنيه هى الوحدات البنائية لمعظم الليبيدات

توجد عده أقسام من الليبيدات، كل منها يقوم بوظيفة بيولوجية متخصصه (جدول ٤ ـ ١). بعض هذه الليبيدات وهى ثلاثى أسايل جليسرولات وفوسفو جليسريدات وسفنجوليبيدات والشموع تحتوى على أحماض دهنية كأحد عناصرها الأساسية. هذه المجموعه من الليبيدات تنتج أملاح الاحماض الدهنية بالتميؤ القاعدى، لذلك يطلق عليها أحيانا بالليبيدات المتصبنة. التربينات والأسترويدات لا تحتوى على أحماض دهنية لذلك تسمى أحيانا بالليبيدات غير المتصبنه. البروستاجلاندينات من ناحية أخرى هى أحماض دهنيه طويلة السلسلة تحتوى على حلقة خماسية. ويتضح من ذلك أن الأحماض الدهنيه تشكل العناصر البنائية لمعظم أنواع الليبيدات.

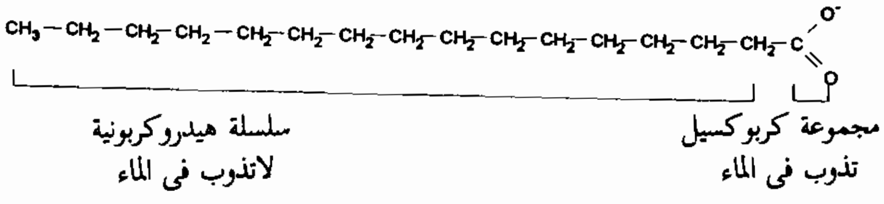
جدول ٤ ـ ١

أنواع الليبيدات الأساسية

١ ـ ثلاثى أسايل جليسرولات	Triacylglycerols
٢ ـ الفوسفو جليسريدات	phosphoglycerides
٣ ـ سفنجو ليبيدات	Sphingolipids
٤ ـ الشموع	Waxes
٥ ـ التربينات	Terpens
٦ ـ الاسترويدات	Steroids
٧ ـ البروستاجلاندين	Prostoglandins

تسميه الأحماض الدهنية

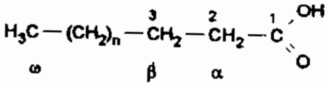
سوف نبدأ مناقشتنا بالأحماض الدهنيه وهى الوحدات البنائية لمعظم الليبيدات. الحمض الدهنى مثل حمض البالمتيك (شكل ٤ ـ ١) يحتوى على منطقتين مميزتين: سلسلة هيدروكربونيه طويله وهى مجموعه كارهه للماء (لاتذوب فى الماء) وليست نشطه كيميائيا، ومجموعه كربوكسيل التى تتأين فى المحاليل وهى محبه للماء (تذوب فى الماء) وتكوّن أسترات وأميدات بسهوله. والأحماض الدهنيه التى لا تحتوى على روابط مزودجه فى السلسله الهيدروكربونيه تعرف بالأحماض الدهنية المشبعه، أما التى تحتوى على رابطة مزدوجة أو أكثر فى السلسلة الهيدروكربونيه تعرف بالأحماض الدهنيه غير المشبعه.



شكل ٤ ـ ١

حمض بالمتيك

بالإضافة لوجود أسماء شائعه للأحماض الدهنيه فإنها أيضا تُعطى أسماء تصنيفيه (نظاميه). ويشتق الاسم التصنيفى للحمض الدهنى من اسم الهيدروكربون المقابل باستبدال الحرف e الاخير بالمقطع oic. مثال ذلك الحمض الدهنى المشبع الذى يحتوى على ١٨ ذره كربون (C_{18}) يسمَّى اوكتا ديكونويك octadecanioc وذلك لأن الهيدروكربون المقابل هو اوكتاديكان octadecane . الحمض الدهنى ذو ١٨ ذره كربون ويحتوى على رابطه مزدوجة واحده يُسمَّى اوكتاديكينويك octadecenoic، والذى يحتوى على رابطتين مزدوجتين يُسمَّى أوكتاديكادينويك octadecadienoic، والذى يحتوى على ثلاثة روابط مزدوجة يُسمَّى أوكتاديكاترينويك octadecatrienoic. الرمز المختصر 0 : 18 يعطى للحمض C_{18} المشبع، بينما الرمز 2 : 18 يشير إلى وجود رابطتين مزدوجتين. ويتم ترقيم ذرات الكربون فى الحمض الدهنى بدايه من مجموعه الكربوكسيل الطرفية.



ذرات الكربون ٢ و ٣ يشار إليهما بالحروف α (الفا) و β (بيتا) على التوالى، ومجموعه الميثايل الطرفيه يشار اليها بالكربون ω (أوميجا). موضع الروابط المزدوجة يتحدد بالحرف Δ (دلتا) الذى يتبعه رقم ذرات الكربون التى يبدأ عندها الرابطة المزدوجة مثال ذلك Δ^9 يشير إلى وجود رابطة مزدوجة بين ذرتى الكربون ٩ و ١٠.

تختلف الأحماض الدهنيه فى طول السلسلة وفى درجة عدم التشبع

الأحماض الدهنية فى الأنظمة الحية (جدول ٤ ـ ٢) غالبا ما تحتوى على عدد زوجى من ذرات الكربون ما بين ١٤ إلى ٢٤ ذره، ولو أن الأحماض ذوات ١٦ و١٨ ذره كربون هى اكثرها انتشاراً. والسلسة الهيدروكربونيه فى الأحماض الدهنيه الحيوانيه تكون غير متفرعه، ولكنها قد تكون مشبعه أو تحتوى على رابطه مزدوجة أو أكثر. والروابط المزدوجة فى معظم الأحماض الدهنيه الطبيعية تكون فى الهيئة الفراغيه المضاهى cis.

جدول ٤ . ٢
بعض الأحماض الدهنية الشائعة فى الأنظمة الحية

عدد ذرات الكربون	عدد الروابط المزدوجة	الاسم الشائع	الاسم التصنيفى (النظامى)	الصيغة الجزيئية	الرمز المختصر
الأحماض الدهنية المشبعة					
١٤	—	حمض ميرستيك	حمض ترادیکانویك	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	14:0
١٦	—	حمض بالمتيك	حمض مكساديكانويك	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	16:0
١٨	—	حمض ستباريك	حمض أوكتاديكانويك	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	18:0
٢٠	—	حمض أراكيديك	حمض ايكوسانويك	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$	20:0
الأحماض الدهنية غير المشبعة					
١٦	١	حمض بالميتولييك	حمض cis - 9 - هكساديكنيويك	$CH_3(CH_2)_5CH=CH(CH_2)_7COOH$	$16:1\Delta^9$
١٨	١	حمض أولييك	حمض cis - 9 -أوكتاديكينويك	$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$	$18:1\Delta^9$
١٨	٢	حمض لينولييك	حمض cis - 9، 12 -أوكتاديكادينويك	$CH_3(CH_2)_4CH=CH-CH_2-CH=CH(CH_2)_7COOH$	$18:2\Delta^{9,12}$
١٨	٣	حمض لينولينيك	حمض cis 9، 12، 15 ـ أوكتاديكاترينويك	$CH_3(CH_2)-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH(CH_2)_7COOH$	$18:3\Delta^{9,12,15}$

تتوقف خواص الأحماض الدهنيه والليبيدات المشتقه منها بدرجة كبيرة على طول السلسلة الهيدروكربونية وعلى درجة عدم التشبع. فالأحماض الدهنيه غير المشبعه لها درجة إنصهار أقل من الأحماض الدهنيه المشبعه التى لها نفس طول السلسلة الكربونيه، مثال ذلك درجة إنصهار حمض الاستياريك stearic acid تساوى ٦٩,٦°م، بينما هى لحمض الأولييك oleic acid (يحتوى على رابطة مزدوجة) ١٣,٤°م. والأحماض الدهنيه التى تحتوى على درجة عدم تشبع أكبر (رابطتين أو ثلاثة روابط مزدوجة) تكون درجة إنصهارها أقل من حمض الأولييك. وطول السلسلة الهيدروكربونيه يؤثر أيضا على نقطه الإنصهار، فدرجة إنصهار حمض البالمتيك palmetic acid (١٦ ذره كربون) أقل بـ ٦,٥°م عن درجة حرارة إنصهار حمض الاستياريك (١٨ ذره كربون).

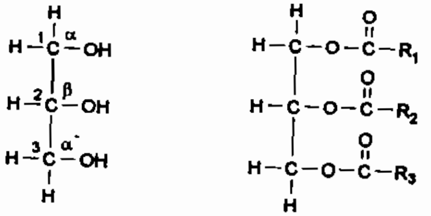
بالإضافة إلى الأحماض الدهنيه الشائعه الإنتشار (جدول ٤ ـ ٢)، فإنه امكن فصل اكثر من ١٠٠ حمض دهنى آخر من الكائنات الحيه المختلفه. وهذه الأحماض تختلف فى تركيبها عن الأحماض الشائعه، فقد تحتوى على سلسلة كربونيه متفرعه، أو تحتوى على رابطه ثلاثيه، أو قد تحتوى على بعض المجموعات الفعّاله فى السلسلة الكربونيه مثل مجموعه هيدروكسيل، أو مجموعة ابوكسى، أو حلقة سيكلوبروبين. هذه الأحماض غالبا ما يكون وجودها مرتبطاً بوظيفة متخصصة.

ثلاثى أسايل جليسرولات هى أسترات الأحماض الدهنيه مع الجليسرول

ثُلاثى أسايل جليسرولات triacylglycerols هى أبسط وأكثر الليبيدات انتشاراً والتى تحتوى فى تركيبها على أحماض دهنيه كوحدات بنائية. أحيانا يشار إلى ثلاثى أسايل جليسرولات بالجليسريدات الثلاثية triglycerides أو الدهون المتعادلة neutral fats وذلك لأنها جزيئات غير قطبية غير محبة للماء، فلا تحتوى على شحنات كهربيه أو مجموعات قطبية. وثلاثى أسايل جليسرولات هى الصوره التى تخزن عليها الأحماض الدهنيه كمستودع مُركّز لطاقة الأيض وذلك لوجودها فى صوره مختزله لا مائية، حيث تخزن فى سيتوبلازم خلايا النبات والحيوان ولكنها لا توجد فى الأغشية الخلويه.

وثلاثى أسايل جليشرولات هى أسترات للجليسرول، وهو كحول ثلاثى الهيدروكسيل،

مع ثلاثة أحماض دهنيه (شكل ٤ ـ ٢). وتوجد ثلاثى أسايل جليسرولات فى صور مختلفه بناء على نوع وموضع الأحماض الدهنيه الثلاثة المرتبطة مع الجليسرول. فثلاثى أسايل جليسرولات التى تحتوى على نوع واحد من الأحماض الدهنيه فى المواضع الثلاثه (١ ، ٢ و٣) تعرف بثلاثى أسايل جليسرولات بسيطة. كما تسمى ثلاثى أسايل

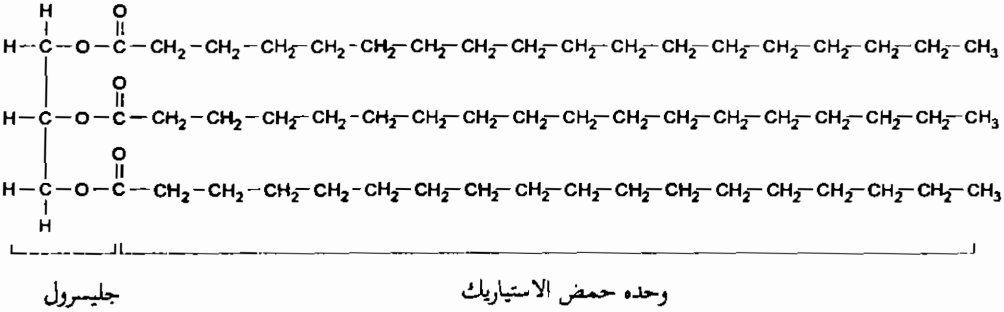


شكل ٤ ٢

الجليسرول والتركيب العام لثلاثى أسايل جليسرول R_1 و R_2 و R_3 تمثل السلسلة الهيدروكربونيه للأحماض الدهنيه الثلاثه.

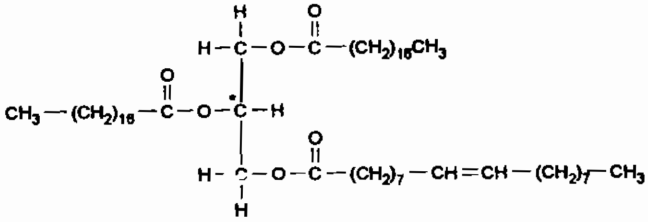
جليسرولات البسيطة باسماء توضح نوع الحمض الدهنى الداخل فى تركيبها. مثال ذلك ثلاثى أسايل جليسرول البسيط الذى يحتوى على حمض إستياريك يدعى ثلاثى إستياريل الجليسرول tristearoylgycerol ، أما الذى يحتوى على حمض الأولييك يدعى ثلاثى أولييل جليسرول troleylglycerol (شكل ٤ ـ ٣). الأسماء البسيطة والأكثر شيوعا لهذين المركبين هما ثلاثى الإستيارين tristearin وثلاثى الأوليين triole-in على التوالى. ثلاثى أسايل جليسرول التى تحتوى على نوعين أو أكثر من الأحماض الدهنيه تدعى ثلاثى أسايل جليسرول مختلط، فذلك الذى يحتوى على جزيئين من حمض استياريك على ذره الكربون الأولى والثانيه وجزئ حمض أولييك على ذره الكربون الثالثه يدعى ١ ، ٢ ثنائى استيارو أولييل جليسرول 1,2- distearooleylglyce-rol . ومعظم الدهون الطبيعيه مثل زيت الأذره والذبد هى مخلوط معقد من ثلاثى أسايل جليسرولات البسيطة والمختلطة.

ثلاثى استياريل جليسرول



١ ، ٢ ثنائى استيارو أوليبل جليسرول

(الهيئة الفراغية L)



شكل ٤ ـ ٣

تركيب ثلاثى أسايل جليسرول البسيط والمختلط. لاحظ أنه بارتباط ذره الكربون ١و ٣ فى الجليسرول بنوعين مختلفين من الاحماض الدهنيه تصبح ذوه الكربون ٢ مركز كيرالى. ثلاثى اسايل جليسرول من هذا النوع الموجوده طبيعيا تكون فى الهيئة الفراغيه L

ثلاثى أسايل جليسرولات قد توجد فى صوره صلبه أو سائله إعتماداً على محتواها من الأحماض الدهينه. فثلاثى أسايل جليسرولات التى تحتوى فقط على أحماض دهنيه مشبعه (ذات درجة إنصهار مرتفعه) مثل ثلاثى الاستيارين وهو العنصر الأساسى فى شحم الابقار توجد فى صوره مواد صلبه بيضاء على درجة حراره الغرفه، وعاده تسمى دهن. من ناحية أخرى فإن ثلاثى أسايل جليسرولات التى تحتوى على نسبه كبيره من الأحماض الدهنيه غير المشبعه (ذات درجة إنصهار منخفضة) توجد فى صوره سائله على درجة حراره الغرفه وعاده تُدعى بالزيت مثل الزيوت النباتية كزيت الزيتون.

ثلاثى أسايل جليسرولات تُشكل مخزون مركّز للطاقة

تُمثّل ثلاثى أسايل جليسرول مخزون مركّز لطاقة الأيض فى الحيوانات والنباتات وذلك لأنها مركبات مختزله وتوجد فى صوره لامائيه. فناتج الاكسده الكامله للأحماض الدهنيه يكون حوالى ٩ كيلو سعر/ جرام بالمقارنه بـ٤ كيلو سعر/ جرام لكل من الكربوهيدرات والبروتينات. ويرجع هذا الإختلاف الكبير فى ناتج الطاقة إلى أن الأحماض الدهنيه أكثر إختزالا عن الكربوهيدرات والبروتينات. بالإضافة إلى ذلك فإن ثلاثى أسايل جليسرول مواد غير قطبيه ولا تحمل شحنات كهربيه ولذلك فإنها تُخزّن فى صوره لا مائية، بينما البروتين والكربوهيدرات ذوات خواص قطبيه مرتفعه ولذلك توجد فى صوره مائية. وفى الحقيقة فإن جرام الجلايكوجين الجاف يرتبط باثنين جرام من الماء. وعلى ذلك فإن جرام الدهن اللامائى يخزن طاقه سته أضعاف ما يخزنه جرام الجلايكوجين المائى، ويتضح من ذلك لماذا أختيرت ثلاثى أسايل جليسرولات وليس الجلايكوجين كمخزون للطاقة. مركز تجمع ثلاثى أسايل جليسرول فى الثديات هو سيتوبلازم الخلايا الدهنيه حيث تُخزن كميه كبيرة من ثلاثى أسايل جليسرول فى صوره قطرات دهنيه التى قد تملأ حجم الخليه كله. وهذا النوع من الخلايا متخصص فى إبتناء وتخزين ثلاثى أسايل جليسرول وفى تحريك جزيئات الوقود (الأحماض الدهنيه) إلى الأنسجة الأخرى عندما يكون إمداد الطاقة الخارجى محدوداً.

فى النباتات الراقيه توجد ثلاثى أسايل جليسرول بكميات صغيره فى الأنسجة الخضرية، ولكنها تخزن بكميات كبيره فى أنسجة التكاثر (البذور والثمار)، خاصه فى بعض الأنواع مثل الخروع، وهى بذلك تمثل مخزون غذائى يستخدم فى إنتاج الطاقة والكربون العضوى فى فترة الإنبات والنمو الأولى.

المواد الشمعيه هى استرات لأحماض دهنيه طويله السلسلة مع كحولات طويلة السلسلة

المواد الشمعيه waxes عباره عن مخلوط معقد من الليبيدات غير القطبيه، والتي يختلف تركيبها من نوع من الكائنات إلى آخر. مع ذلك فإن الاسترات فى الشموع تمثل فى

كل الأنواع الجزء الأكبر فى هذا المخلوط، وهى عباره عن أُسترات لأحماض دهنيه طويله السلسلة (تحتوى على ١٤ إلى ٣٦ ذره كربون) مع كحولات طويلة السلسلة (تحتوى على ١٦ ـ ٢٢ ذره كربون).

تشترك معظم المواد الشمعيه فى خاصية عامه وهى أُنها تفرز خارج الأنسجة الحيه حيث تقوم بوظيفة حماية أو تكوين طبقه طارده للماء. ففى الفقاريات تفرز المواد الشمعية بواسطة الغدد الجلدية لتعمل كغطاء واق للشعر. كما يُغطى الصوف والفراء أيضا بالمواد الشمعيه. أما الطيور وخاصة المائية منها فيغطى ريشها بالمواد الشمعيه لجعله طارداً للماء. وأوراق وثمار العديد من النباتات يُغطى سطحها أيضا بالمواد الشمعيه التى تعمل على خفض الفقد الزائد للماء أو دخوله إلى الأنسجة، كما أنها قد تشارك بدرجة ما فى حماية الأنسجة ضد المخاطر الكيميائية والفيزيائية والبيولوجية.

المواد الشمعيه تنتج وتُستخدم بكميات كبيرة فى الكائنات البحريه خاصة فى الكائنات الطافية أو المعلقة فى المياه حيث تمثل المواد الشمعيه فى هذه الحالة صوره مخزنه للطاقة.

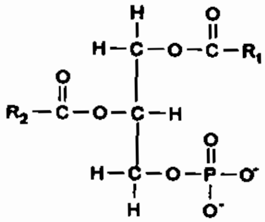
ونظرا لأن ثلاثى أسايل جليسرولات والشموع مواد غير قطبيه فأحيانا يطلق عليهما الليبيدات غير القطبية.

الفوسفوليبيدات عناصر أساسية فى الأغشية الخلوية

الفوسفو ليبيدات phospholipids هى الليبيدات البنائية الأساسية فى جميع الأغشية الخلوية فى كل من الخلايا مميزه النواه والخلايا أوليه النواه. هذه الليبيدات كما يظهر من إسمها تحتوى على فوسفور فى صوره فوسفات. وتعتبر الفوسفو جليسريدات phoshog-lycerids من ناحية الكم أكبر الفوسفو ليبدات أهمية، والاسفنجوميلين يعتبر أيضا من الفوسفوليبدات وسوف نشير إليه عند دراستنا للاسفنجو ليبيدات.

يتألف الفوسفوجليسريد من جليسرول كجزء أساسى وأثنين من الأحماض الدهنيه وكحول مفسفر. وفى الفوسفوجليسريدات ترتبط مجموعتا الهيدروكسيل على ذره الكربون الأولى والثانية مع الحمضين الدهنيين، أما مجموعه الهيدروكسيل الثالثة فترتبط مع حمض الفوسفوريك، والمركب الناتج يسمى حمض الفوسفاتيديك phosphatidic

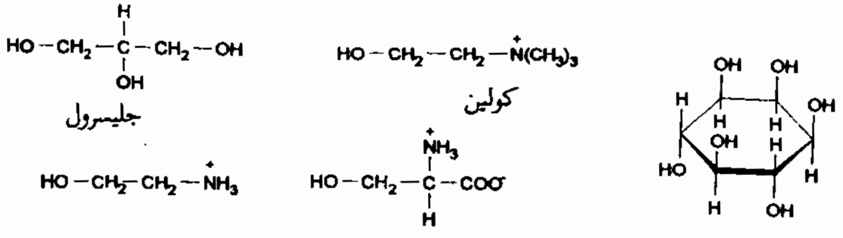
acid (شكل ٤ ـ ٤) وهو المركب الأساسى الذى يتكون منه الفوسفوجليسريدات. يوجد حمض الفوسفاتيديك بكميات صغيره فى الأغشية الخلوية ولكنه مركب وسيط مهم فى ابتناء الفوسفوجليسريدات.



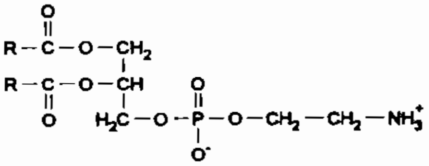
شكل ٤ ـ ٤

التركيب العام لحمض الفوسفاتيديك (ثنائى أسايل جليسرول فوسفات)

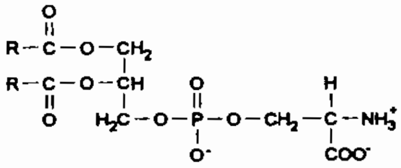
الفوسفوجليسريدات الرئيسية هى مشتقات لحمض الفوسفاتيديك، فترتبط مجموعه الفوسفات فى حمض الفوسفاتيديك مع مجموعه هيدروكسيل فى عدد مختلف من الكحولات. والكحولات الشائعه التى توجد فى الفوسفوجليسريدات تشمل سيرين se-rine، ايثانول أمين ethanolamine، كولين choilne، جليسرول glycerol، واينوسيتول inositol.



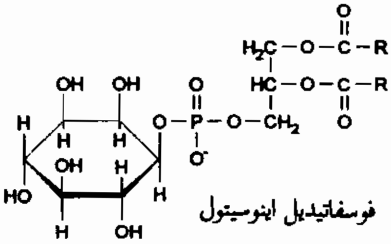
الصيغة البنائية للفوسفو جليسريدات الأساسية الناتجة من إرتباط الكحولات المذكوره مع حمض الفوسفاتيديك وهى فوسفاتيديل سيرين وفوسفاتيديل إيثانول أمين وفوسفاتيديل كولين وفوسفاتيديل جليسرول وفوسفاتيديل اينوسيتول وثنائى فوسفاتيديل جليسرول موضحة فى (شكل ٤ ـ ٥).



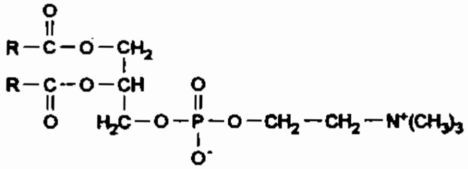
فوسفاتيديل ايثانول أمين



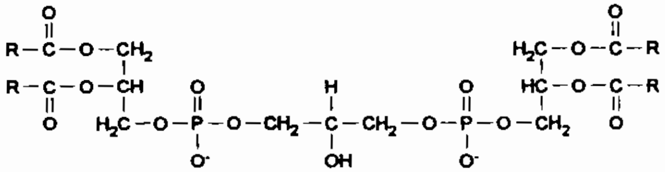
فوسفاتيديل سيرين



فوسفاتيديل اينوسيتول



فوسفاتيديل كولين



ثنائى فوسفاتيديل جليسرول

شكل ٤ ـ ٥

الصيغة البنائية لبعض الفوسفوجليسريدات

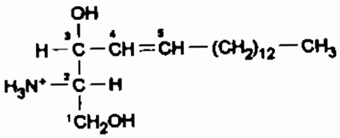
توجد أصناف جزيئية مختلفه فى كل نوع من الفوسفوجليسريدات، فالإسم فوسفاتيديل كولين يشير إلى مخلوط معقد من الفوسفوجليسريدات التى تحتوى جميعها على كولين ولكنها تحتوى على أحماض دهنيه مختلفه مستبدله على ذره الكربون الأولى والثانيه. فخلايا الدم الحمراء تحتوى على واحد وعشرين صنفاً ـ أو نوعاً جزيئيا مختلفا من فوسفاتيديل كولين التى تختلف فيما بينها فى نوع الأحماض الدهنيه المرتبطه مع ذره الكربون الأولى أو الثانيه فى الجليسرول أو كليهما. وهذا صحيح أيضا بالنسبة للفوسفوجليسريدات الأخرى.

الإسفنجوليبيدات هى أيضا عناصر مهمه فى الأغشية الخلوية

الإسفنجوليبيدات shingolipids هى المجموعه الثانيه من الليبيدات القطبيه التى توجد

كعناصر بنائيه فى الأغشيه الخلوية فى معظم الكائنات فيما عدا أنواع عديده من البكتريا. تتألف الاسفنجوليبيدات من ثلاثه عناصر أساسيه: (١) قاعدة سفنجوزين sphingosine (أو أحد مشتقاتها) وهى عباره عن كحول طويل السلسلة، (٢) جزئ حمض دهنى، (٣) مجموعه قطبيه.

توجد ثلاثه قواعد أساسيه فى الأغشية الخلوية التى تحتوى على ١٨ ذره كربون، وعدد من القواعد الأخرى التى تختلف فى طول السلسلة وعدد الروابط المزدوجة أو فى تفرع مجموعه الألكيل. سفنجوزين (٤سفنجانين 4 - sphinganine) (شكل ٤ ـ ٦)



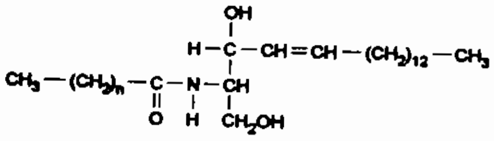
شكل ٤ ـ ٦

تركيب سفنجوزين. فى ثنائى هيدروسفنجوزين تختزل الرابطة المزدوجة بين C_4 و C_5. فى فيتوسفنجوزين تُستبدل ذره هيدروجين من على C_4 فى الاسفنجانين بمجموعه هيدروكسيل

يعتبر من ناحية الكم أكثر القواعد أهميه فى الخلايا الحيوانية (٩٠٪ أو أكثر)، بينما ثنائى هيدروسفنجوزين dihydrosphingosine (سفنجانين sphinganine) يوجد أيضا فى الخلايا الحيوانية ولكن بنسبه صغيره. فيتوسفنجوزين phytosphingosine (٤ ـ هيدروكسى سفنجانين 4 - hydroxysphinganine) من ناحية أخرى هو القاعدة التى توجد فى الخلايا النباتيه والخميره. تُعتبر القواعد الحرة سامه للخلايا ولذلك توجد بكميات ضئيله جداً، مع ذلك فإنها مركبات وسيطه مهمة فى إبتناء الاسفنجو ليبيدات.

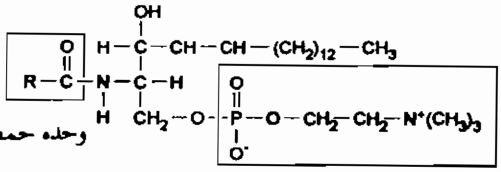
فى الاسفنجوليبيدات ترتبط مجموعه الأمين فى القاعده مع أحد الأحماض الدهنيه برابطه أميد ويتكون سيراميد ceramide وهو التركيب الأساسى المميز الذى يدخل فى تركيب كل الاسفنجوليبيدات. والأحماض الدهنيه التى ترتبط بمجموعه الأمين فى

القاعده تحتوى أساساً على ١٦ أو ١٨ أو ٢٢ أو ٢٤ ذره كربون، وقد تكون مشبعه أو تحتوى على رابطة مزدوجة فردية.



Ceramide

يوجد قسمين رئيسين من الاسفنجو ليبيدات بناءاً على طبيعة المجموعه الكيميائية التى ترتبط بمجموعه الكحول الأولى فى السيراميد هما سفنجو ميلينات sphingomyelines وجلايكوسفنجو ليبيدات glycosphingolipids (أو جلايكوليبيدات glycolipids). فى سفنجوميلين ترتبط مجموعه الكحول الأولى فى السيراميد مع فوسفات الكولين أو فوسفات إيثانول أمين. ونظرا لأن الإسفنجوميلينات تحتوى على فوسفور فيمكن إعتبارها فوسفو ليبيدات، وفى الحقيقة أنها تشابه فى خواصها وهيئتها الفراغيه الفوسفوجليسريدات المقابله فوسفا تيديل كولين وفوسفاتيديل إيثانول أمين.

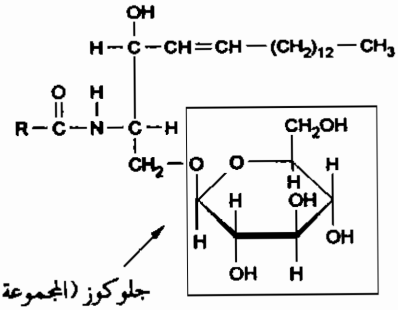


سفنجوميلين

توجد الإسفنجوميلينات فى معظم أغشيه الخلايا الحيوانيه، كما توجد بكميات كبيره فى رقائق الميلين myeline sheets وهو الغشاء متعدد الطبقات الذى يحمى ويعزل الالياف العصبية.

الجلايكوسفنجو ليبيدات أو الجلايكو ليبيدات كما يظهر من إسمها هى ليبيدات تحتوى على جزء كربوهيدراتى. وفى الجلايكو ليبيدات ترتبط وحده سكر أو أكثر (بدلا من فوسفات الكولين أو فوسفات إيثانول أمين) مع مجموعه الكحول الأولى فى السيراميد. وأبسط الجلايكوليبيدات هى سيربروسيد cerebroside التى تحتوى على

وحده سكر فرديه الذى يكون جلوكوز أو جالاكتوز (شكل ٤ ــ ٧). جالاكتوسيربروسيد الذى يحتوى على جالاكتوز كمجموعه قطبية يوجد بصفه خاصة فى أغشيه خلايا المخ، بينما جلوكوسيربروسيد الذى يحتوى على جلوكوز كمجموعه قطبيه يوجد فى أغشية الخلايا غير العصبية.

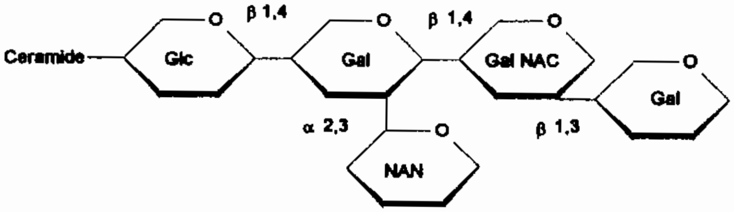


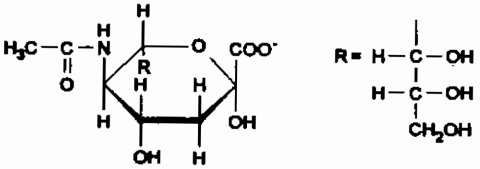
شكل ٤ ـ ٧

جلوكوسيربروسيد الذى يحتوى على جلوكوز كمجموعه قطبيه. فى جالاكتو سيربروسيد تستبدل وحدة الجلوكوز بوحده جالاكتوز.

يوجد أيضا أنواع من سيربروسيد التى تحتوى على وحدتين أو ثلاثه أو أربع وحدات سكر والتى قد تكون جلوكوز أو جالاكتوز أو N ـ أسيتايل ـ جالاكتوز أمين. وهذه السيربروسيد المعقده توجد بدرجة كبيره فى الطبقة الخارجية لغلاف الخلايا.

الجلايكو ليبيدات الأكثر تعقيداً مثل جانجلوسيد gangliosides تحتوى على سلسلة متفرعه من وحدات السكر التى قد يصل عددها إلى سبعه وحدات بالإضافة إلى وحده طرفية أو أكثر من حمض N- أسيتايل نيورامينيك N- acetylneuraminic acid (يعرف أيضا بحمض سياليك sialic acid) (شكل ٤ ــ ٨). توجد الجانجلوسيدات بنسبه كبيره قد تصل إلى ٦٪ فى الماده الرماديه للمخ، كما أنها توجد أيضا ولكن بنسبه أقل فى الأنسجة غير العصبية حيث تمثل عنصر مهم فى مواضع الاستقبال الخاصة فى أغشية الخلايا. وقد تم تمييز أكثر من ١٥ نوع من الجانجلوسيدات التى تختلف فى عدد ومواضع السكر السداسى وحمض السياليك.





حمض N- أسيتايل نيورامينيك

شكل ٤ ـ ٨

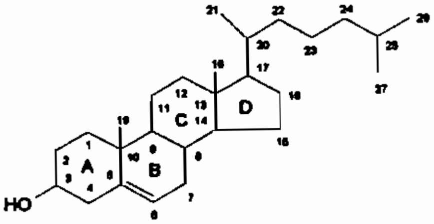
تركيب جانجلوسيد GM_1 . الاختصارات المستخدمه هى: Gal = جالاكتوز؛ GalNAC = أسيتايل جالاكتوز أمين Glc = جلوكوز؛ NAN = N- أسيتايل نيرامينات. فى هذه التسمية المختصره فإن G تشير إلى جانجلوسيد والحرف الثانى يشير إلى عدد وحدات حمض السياليك (M = وحده حمض ساليك) D = وحدتين، T = ثلاثة وحدات) الرقم يمثل (5-n) حيث n هى عدد وحدات السكر المتعادل.

الاسترويدات هى ليبيدات غير متصبنه تقوم بوظائف بيولوجية مختلفة

الاسترويدات steroids جزيئات معقده لا تحتوى فى تركيبها على أحماض دهنيه وتشمل مجموعه كبيره من المركبات ذات النشاط البيولوجى الهام. بعض هذه المواد مثل كولسترول cholesterol تدخل فى بناء الأغشية الخلوية، والبعض الآخر مثل هورمونات الجنس لها نشاط هورمونى متخصص. وتشمل هذه المجموعه أيضا على بعض الفيتامينات الذائبة فى الدهون وكذلك الأحماض المرارية التى تقوم باستحلاب وإذابه الليبيدات الأخرى فى القناه الهضمية.

الكولسترول هو أحد أفراد مجموعه من الاسترويدات والتى تدعى استيرولات sterols وهى عباره عن سترويدات كحوليه. والكولسترول (شكل ٤ ـ ٩) وإستر الكولسترول مع حمض دهنى طويل السلسلة تمثل عناصر مهمه فى الليبوبروتينات التى توجد فى

البلازما وفى الغشاء البلازمى للخلايا مميزه النواه، ولكنه لا يوجد فى النباتات أو البكتريا التى تحتوى على نوع آخر من الإستررويدات. ويعتبر الكولسترول أيضا ماده وسيطه يتكون منها استرويدات أخرى مهمه فى الحيوانات مثل الأحماض المراريه والهورمونات الاسترويديه.



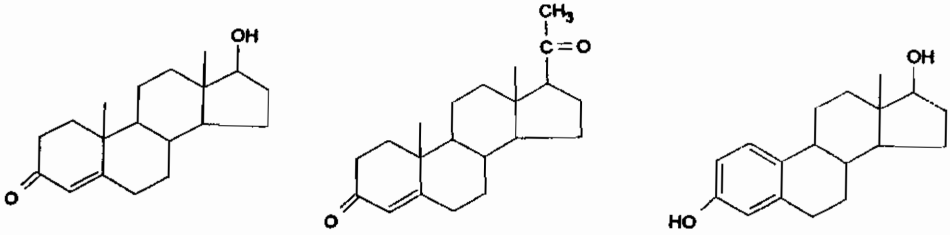
كولسترول

شكل ٤ ـ ٩

كولسترول cholesterol . ستجما ستيرول له تركيب مماثل للكولسترول فيما عدا إحتوائه على رابطة مزدوجة بين ذرتى الكربون رقم ٢٢ و ٢٣ .

تحتوى أغشية الخلايا النباتيه على إستيرولات أخرى تعرف فى مجموعها فيتوستيرولات منها ستجماستيرول الذى يختلف عن الكولسترول فى إحتوائه على رابطة مزدوجة بين ذرتى الكربون ٢٢ و ٢٣ (شكل ٤ ـ ٩). الفطروالخميره تحتوى على نوع من الاستيرولات يدعى ميكوستيرول منها أرجوستيرول الذى يتحول إلى فيتامين D بواسطة أشعه الشمس.

يعتبر الكولسترول المادة البادئة فى البناء الحيوى للهورمونات الاسترويديه والتى تشمل هورمونات الجنس وهورمونات الغده فوق الكلويه. وتصنف هورمونات الجنس إلى مجموعات ثلاثه: هورمونات أنثوية أو إستروجينات، هورمونات الحمل أو بروجستيرونات، وهورمونات ذكرية أو أندروجينات. وتركيب ثلاثه من هذه الهورمونات موضح فى شكل (٤ ـ ١٠).

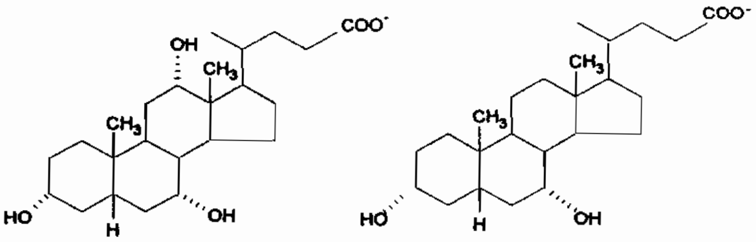


Testosteron تستيرون (هورمون ذكرى) — Progestrone بروجستيرون — Estradiol استراديول (هورمون أنثوى)

شكل ٤ ـ ١٠

بعض الهورمونات الإسترويديه: تستستيرون (هورمون ذكرى) يشجع النضج الجنسى ويحافظ على الخصائص الجنسية الذكرية. إستراديول (هورمون أنثوى) مسئول عن النضج الجنسى فى الأناث يشجع ويحافظ على الخصائص الجنسية الأنثوية. بروجستيرون ماده بادئة للهورمونات الأخرى، يجهز الرحم لزرع البويضة الملقحة، كما يمنع الاباضة أثناء الحمل.

الأحماض المراريه وهى النواتج الأساسية لهدم الكولسترول هى مشتقات هيدروكسيلية للكولسترول. وأهم الأحماض المرارية فى الإنسان هى حمض كوليك وحمض كينودى أوكسى كوليك (شكل ٤ ـ ١١). وتوجد الأحماض المرارية فى الصفراء فى صوره مرتبطة مع مركب التورين أو جليسين، وتعرف هذه المشتقات بأملاح الصفراء.



cholic acid حمض كوليك — Chenodeoxycholic acid حمض كينودى أوكسى كوليك

شكل ٤ ـ ١١

حمض كوليك وحمض كينودى اوكسى كوليك وهى الأحماض المرارية الأساسية فى صفراء الإنسان

تتألف الصفراء من مخلوط من المركبات العضوية وغير العضوية. وكما هو موضح فى جدول ٤ ـ ٣ فإن أملاح الصفراء وفوسفاتيديل كولين تُمثِّل من ناحية الكم أهم محتويات الصفراء. تُصنَّع الصفراء فى الكبد وتخزن فى المراره وتمر خلال القناة الهضمية إلى الأثنى عشر حيث تعمل أملاح الصفراء على استحلاب واذابه ليبيدات الغذاء ليسهل تفكيكها بواسطة انزيمات الليبيز فى الأمعاء الدقيقة.

جدول ٤ ـ ٣

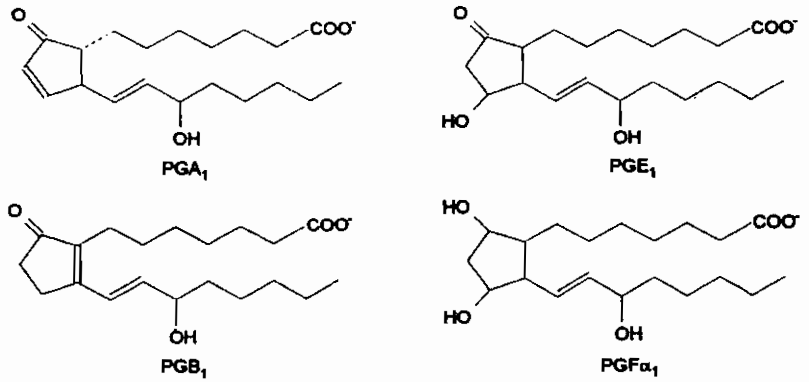
المركبات العضوية فى صفراء الإنسان

المركب	التركيز (جم / لتر)
أملاح الصفراء	١,٢ ـ ١٨,٠
فوسفاتيديل كولين	١,٤ ـ ٨,٠
كولسترول	١,٠ ـ ٣,٣
بلى روبين	,١ ـ ,٧
بروتين	,٣ ـ ٣,٠

البروستاجلاندينات هى مشتقات للأحماض الدهنية وتعمل كمؤثرات وسيطه فى تنظيم الأيض

البروستاجلاندينات prostaglandins هى مجموعه كبيره من مشتقات الأحماض الدهنيه التى لها نطاق واسع من النشاط البيولوجى ذات طبيعة تنظيميه. وعندما اكتشفت البروستاجلاندينات فى عام ١٩٣٠، كان يعتقد أنها ماده واحده، لكن الأبحاث التى أُجريت بعد ذلك أوضحت وجود عدد كبير من البروستاجلاندينات التى تنتشر فى الأنسجة المختلفة.

البروستاجلاندينات هى أحماض دهنيه تحتوى على ٢٠ ذره كربون وحلقة كربونية خماسيه، والاقسام الرئيسية منها تأخذ الرموز المختصره PGA، PGB، PGE و PGF متبوعه برقم سفلى يشير إلى عدد الروابط المزدوجة خارج الحلقة (شكل ٤ ـ ١٢).



شكل ٤ ـ ١٢

تركيب بعض البروستاجلاندينات

للبروستاجلاندينات نشاط بيولوجى متعدد، ويظهر أنها تعمل كمؤثرات وسيطة فى الفعل الهورمونى ولا تعمل بذاتها كهرومونات. ومن الواضح أن عدداً كبيراً من تأثيرات هذه المركبات يكون عن طريق التحكم فى مستوى الأدينوزين أحادى الفوسفات الحلقى cAMP . مع ذلك فإن الأساس الجزيئى لنشاط البروستاجلاندينات الرئيسية غير معروف. ومن بعض تأثيرات البروستاجلاندينات استحثاث الالتهاب وتنظيم سريان الدم إلى الأعضاء والتحكم فى نقل الأيونات خلال بعض الأغشية والعمل كمؤثرات وسيطة فى النقل العصبى فى مواضع الاتصالات العصبية.

الليبوبروتينات مواد مزدوجة تحتوى على ليبيدات وبروتينات

توجد بعض الليبيدات مرتبطة مع أنوع معينة من البروتينات لتكُون ليبوبرتينات lipopro- teins ، والتى بدورها تشمل الليبوبروتينات الناقلة وأنظمة الليبوبروتينات فى الأغشية الخلوية. وفى هذه الأنظمة لا ترتبط الليبيدات مع البروتينات بروابط تساهمية، ولكن ترتبط بالفعل المتبادل للمجموعات غير القطبية فى عناصر الليبيدات والبروتينات.

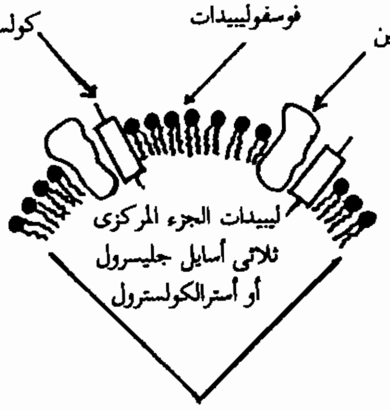
تشمل الليبوبروتينات الناقلة فى البلازما على أربعة أنواع بناءً على درجة كثافتها (جدول ٤ ــ ٤) : كيلو ميكرون chylomicron، وليبوبروتين ذى كثافة منخفضة جداً (VLDL)، وليبوبروتين ذى كثافة منخفضة (LDL)، وليبوبروتين ذى كثافة مرتفعة (HDL) .

جدول ٤ ـ ٤

ليبوبروتينات البلازما

النـــوع	الكثافة (جم/مل)	بروتين ٪	ثلاثى أسايل جليسرول ٪	فوسفوليبيدات ٪	كولسترول ٪
كيلوميكرون	,٩٢ ـ ,٩٦	١,٧	٩٦	,٨	١,٧
VLDL	,٩٥ ـ ١,٠	١٠	٦٠	١٨	١٥
LDL	١,٠ ـ ١,٠٦	٢٥	١٠	٢٢	٤٥
HDL	١,٠٦ ـ ١,٢١	٥٠	٣	٣٠	١٨

ويبدو أن تركيب ليبوبروتينات البلازما المختلفة متشابه (شكل ٤ ـ ١٣)، فكل نوع منها يحتوى على جزء مركزى من الليبيدات المتعادلة التي تشمل ثلاثى أسايل جليسرول و/ أو إسترالكولسترول ويحيط بهذا الجزء المركزى بروتين وفوسفو ليبيدات وكولسترول، وتوجه الجزيئات بحيث يكون الجزء القطبى منها على سطح الليبوبروتين.



شكل ٤ ـ ١٣

التنظيم البنائى لليبوبروتينات البلازما فى الإنسان

تبنى الليبوبروتينات وتفرز بواسطة الكبد والمعى intestine. والليبوبروتينات لها القدره على إذابه الليبيدات غير القطبية (الغير ذائبه فى الماء)، ولذلك فإن وظيفتها الأساسية هو

نقل الكولسترول وثلاثى أسايل جليسرول فى سوائل الجسم. بالإضافة إلى ذلك فإن البروتينات فى الليبوبروتينات تحتوى على أشارات التى تنظِّم دخول وخروج ليبيد ما عند النسيج المستهدف. فيقوم كيلوميكرون بنقل ثلاثى أسايل جليسرول والكولسترول والليبيدات الأخرى التى يكون مصدرها الغذاء من المعى إلى الأنسجة الدهنيه والكبد. بينما تقوم VLDL بنقل ثلاثى أسايل جليسرول المبتنية داخل الجسم إلى الأنسجة الدهنيه. أما الدور الذى تقوم به LDL هو نقل الكولسترول من الأنسجة المحيطة وتنظيم بناء الكولسترول فى هذه الأنسجة. أما احد وظائف HDL هو نقل الكولسترول من الأنسجة المحيطة إلى الكبد.

وهناك من الأدلة العديدة التى تشير إلى أن ارتفاع مستوى VLDP وانخفاض مستوى HDL معاً فى الدم هو أحد العوامل المهمه فى حدوث مرض تصلب الشرايين atheros-clerosis ، المصاحب لترسيب الكولسترول واسترات الكولسترول على السطح الداخلى للاوعيه الدموية. ومرض تصلب الشرايين يجعل الشخص عرضه للسكته المخية strock والانسداد التاجى الناتجان عن تقييد سريان الدم خلال أوعيه الدم المسدوده فى المخ والقلب على التوالى.

الفوسفوليبيدات والجلايكوليبيدات تكوِّن طبقات مزدوجة بسهولة

الليبيدات القطبية التى تشمل الفوسفو ليبيدات والجلايكوليبيدات هى جزيئات مزدوجة الخواص amphipathic وذلك لاحتوائها على أجزاء قطبية وأجزاء غير قطبية. فالمجموعه القطبية فى كل منها تُفضل البيئة المائية بينما السلاسل الهيدروكربونيه تكون غير محبه للماء. وهذه الخاصية المزدوجة هى التى تسمح لليبيدات القطبيه بتكوين طبقات ثنائية (طبقات مزدوجة) bilayer فى الأوساط المائية (شكل ٤ـ١٤). وهناك من الدلائل ما يشير إلى أن طبقة الليبيدات المزدوجة هى المسئولة عن التنظيم البنائى الأساسى لمعظم الأغشية الخلوية التى ينطمر فيها البروتين.

تكوين طبقة الليبيدات المزدوجة هى عملية تجمع ذاتية، أو بمعنى آخر فإن تكوين الطبقة المزدوجة تكون متضمنه فى تركيب الجزيئات ذاتها المكوِّنه للطبقة المزدوجة خاصة

صفاتها المزدوجة. فتكوين طبقة الليبيدات المزدوجة من الفوسفوليبيدات والجلايكوليبيدات فى الماء تكون تلقائية وسريعة، والتأثير المتبادل للمجموعات غير القطبية hydrophobic interaction للسلاسل الهيدروكربونية هو القوة الدافعه الأساسية فى تكوين طبقة الليبيدات المزدوجة.

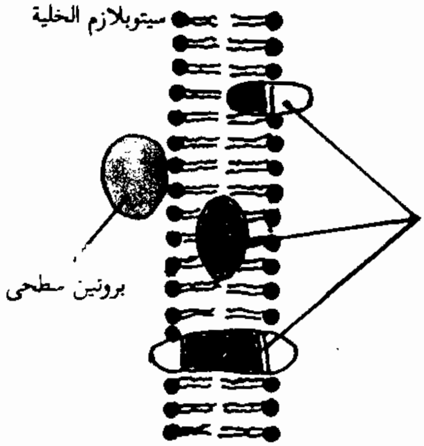
شكل ٤ ـ ١٤

تركيب الطبقة المزودجة فى الليبيدات القطبية

الأغشية البيولوجية عبارة عن تركيبات مرنه تتألف من عناصر مختلفة

نتائج التحليل الكيميائى والتصوير بالمجهر الالكترونى للأغشيه البيولوجية بالإضافة إلى الدراسات المقارنه على الطبقات المزدوجة المصنّعه من الفوسفوليبيدات قد حدّت بعالمين هما سنجر Singer ونيكلسون Niclson عام ١٩٧٢ إلى إقتراح النموذج المرن متعدد العناصر Fluid mosaic model للأغشية البيولوجية (شكل ٤ ـ ١٥). وقد اقترح فى هذا النموذج وجود مادة أساس matrix مستمره وهى طبقة مزدوجة من الليبيدات القطبية، وهذه الطبقة المزدوجة تكون مرنه أو سائله وذلك لأن الذيول غير القطبيه فى الليبيدات تحتوى على مخلوط من الأحماض الدهنيه المشبعه وغير المشبعه، وهذه الليبيدات تكون فى الحاله السائلة عند درجات الحرارة العادية للخلية. وينطمر فى هذه الطبقة المزدوجة بروتينات الغشاء الداخلية (المتكاملة) integral proteins التى تحتوى على مجموعات طرفية غير قطبية تُسهّل اذابتها فى الطبقة المزدوجة. البروتينات السطحية peripheral Proteins التى توجد على سطح الطبقة المزدوجة من ناحية أخرى تحتوى على مجموعات جانبية قطبية تُسهّل ارتباطها بالمجموعات القطبية الرأسية فى طبقة

الليبيدات المزدوجة، وتكون هذه الليبيدات على سطح الغشاء المقابل لسيتوبلازم الخليه. وبينما يمكن فصل البروتينات السطحية بأحد الطرق المعتدلة مثل الاستخلاص بمحلول ملحي مركز (مثل محلول NaCl ١ مولر)، فإن البروتينات الداخلية يمكن فصلها فقط بواسطة أحد المنظفات detergent أو أحد المذيبات العضوية.



شكل ٤ ـ ١٥

النموذج المرن متعدد العناصر Fluid mosaic model للأغشية البيولوجية.

بالإضافة إلى الفوسفوليبيدات والجلايكوليبيدات والبروتين فإن بعض الأغشيه تحتوى أيضا على كولسترول، وهذا المركب يوجد فى أغشيه الكائنات مميزه النواه ولكنه لا يوجد فى غير مميزه النواه. وبينما تكون أغشية البلازما فى خلايا مميزه النواه غنيه بالكولسترول، فإن أغشية عضياتها تحتوى على كميات قليلة من الكولسترول.

مرونه (سيوله) الأغشية البيولوجية تُنظَّم بمحتوياتها من الأحماض الدهنيه والكولسترول

السلاسل الهيدروكربونيه للأحماض الدهنيه فى طبقة الليبيدات المزدوجة للأغشية البيولوجية هى التى تحدد نقطة الإنصهار melting Point (Tm) وبالتالى درجة مرونه أو

سيوله fluidity الأغشية البيولوجية. فالزيادة النسبية للأحماض الدهنيه المشبعه ترفع درجة الإنصهار وصلابه الأغشية، بينما زيادة نسبة الأحماض الدهنيه غير المشبعه تخفض درجة الإنصهار وبالتالى تزيد مرونه الأغشية البيولوجية. وطول السلسلة الهيدروكربونيه للأحماض الدهنيه تؤثر أيضا على نقطة الإنصهار (صفحة ١٢٣)، فزيادة طول السلسلة ترفع درجة الإنصهار وتزيد صلابه الغشاء، بينما إنخفاض طول السلسلة يخفض درجة الإنصهار ويزيد مرونه الغشاء.

الكائنات غير مميزه النواه تُنظِّم مرونه أغشيتها بتغيير عدد الروابط المزدوجة وطول السلاسل الهيدروكربونية للأحماض الدهنيه. مثال ذلك أن نسبة الأحماض الدهنيه المشبعه إلى غير المشبعه فى أغشية بكتريا القولون تنخفض من ١,٦ إلى ١ بإنخفاض درجة حراره بيئة النمو من ٤٢ْم إلى ٢٧ْم.

فى الكائنات مميزه النواه يمثل الكولسترول عامل التنظيم الأساسى فى مرونه الأغشية. فيمنع الكولسترول تبلور السلاسل الهيدروكربونيه بتخلله بين هذه السلاسل، كما ان هناك تأثير مضاد للكولسترول وهو تقييد الحركة الكبيرة للسلاسل الهيدروكربونيه للأحماض الدهنيه ويجعل بذلك الأغشية أقل مرونة.

تنظيم مرونة الأغشية البيولوجية يعتبر ذات أهمية بيولوجية للكائنات الحية، فانخفاض درجة حراره بيئة النمو إن لم يقابله تغيير نقطة إنصهار الأغشية، سوف يؤدى إلى صلابه الأغشية وفقدها لنشاطها البيوكيميائى.

الأغشية البيولوجية تقوم بوظائف متعددة

من الواضح أن الأغشية البيولوجية ليست تركيبات خاملة، ولكنها تقوم بوظائف حركية متعددة ولها خصائص بيولوجية فريدة. وبينما تشكِّل ليبيدات الغشاء حاجز نفاذية وبذلك تُكوِّن نطاق مغلق، فإن بروتينات الغشاء المختلفة تقوم بوظائف الغشاء المميزه مثل عمليات النقل عبر الغشاء والاتصال بين الخلايا ونقل وتوليد الطاقة.

فالأغشية تعطى الخلايا خصوصيتها الذاتيه وذلك بفصلها عن الوسط المحيط. فتعمل الأغشية كحواجز ذوات نفاذية انتقائية لاحتوائها على مضخات pumps وبوابات gates

التى تعمل كأنظمة نقل متخصصة. وأنظمة النقل هذه تنظم المحتوى الجزيئى والأيونى للوسط الداخلى للخلية. تحتوى خلايا مميزه النواه أيضا على أغشية داخلية التى تحد العضّيات الخلوية من الخارج مثل الميتوكوندريا والكوروبلاست والليسوسومات. والتخصص الوظيفى لمثل هذه العضّيات يرتبط بقوه بالأغشية فيها.

تُنظِّم الأغشية البيولوجية أيضا سريان المعلومات بين الخلايا والوسط المحيط. فتحتوى الأغشية على مستقبلات receptor خاصة بالمستحثّات الخارجية. فتحرُّك البكتريا فى إتجاه مصدر المادة المغذيه (الانتحاء الكيميائى chemotaxis)، واستجابه الخلايا المستهدفه للهورومونات مثل الانسولين، هى نماذج من العمليات التى تكون الاحداث الأولى فيها هو الكشف عن الاشاره بواسطة مستقبل خاص فى الغشاء. ويلى ذلك ان بعض الأغشية يمكن أن تُولِّد بدورها اشارات التى قد تكون اشارات كيميائية أو كهربيه، وعلى ذلك فإن الأغشيه تلعب دوراً مهماً فى الاتصال البيولوجى.

إن أهم نظامين لتوليد الطاقة فى الأنظمة البيولوجية يوجدا فى الأغشية التى تحتوى على مجموعه عاليه التنظيم من الانزيمات والبروتينات الأخرى. فالبناء الضوئى الذى يتم فيه تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة الروابط الكيميائية يحدث فى الغشاء الداخلى للكلوروبلاست، بينما الفسفره المصاحبة للاكسده الذى يتم فيها تكوين الادينوزين ثلاثى الفوسفات ATP باكسده جزيئات الوقود، تتم فى الغشاء الداخلى للميتوكوندريا. وهذه العمليات سوف نناقشها بالتفصيل فى الجزء الثانى من هذا الكتاب.

تختلف الأغشية فى محتواها من البروتين. فالمايلين وهو الغشاء العازل حول بعض الالياف العصبية يحتوى على ١٨ ٪ بروتين، بينما الليبيدات التى تُشكِّل المكون الأساسى تكون مناسبة كعنصر عازل. الغشاء البلازمى لمعظم الخلايا الأخرى يكون نشط ويحتوى على حوالى ٥٠ ٪ بروتين، بينما الأغشية التى تساهم فى توليد الطاقة مثل الأغشية الداخلية للميتوكوندريا والكوروبلاست تحتوى على نسبه أعلى (حوالى ٧٥٪) من البروتين.

المراجع

Ansell, G.B., J.N. Howthorne, and R.M.C. Dawson : Form and Function of Phospholipids, 2nd ed., Elsevier, New York, 1973.

Burton, R. M., and F.C. Guerro, (eds.) : Fundamentals of Lipid Chemistry, Webster Groves, Missouri, Bi - Science Publication Division, 1972.

Christie W.W. : Lipid Analysis, Oxford, Pergamon Press, 1972.

Conn, E.E., P.K. Stumpf, G. Bruening, and R.H. Doi : Outlines of Biochemistry, 5th ed., John Wiley & Sons, New York, 1987.

Curr, A.I., And A.T.James : Lipid Biochemistry : An Introduction, 3rd ed., Methuen, New York, 1980.

Harrison, R., and G.G. Lunt : Biological Membranes, Their Structure and Function, 2 nd ed., Halsted, New York, 1980.

Lehninger, A.L. : Principles of Biochemistry, Worth, New York, 1982.

Singer, S.J. and G.L. Nicolson : "The Fluid Mosaic Modes of the Structure of Membranes" Scince, 175 : 720 - 731 (1972).

Strayer, L. : Biochemistry, 2nd ed., Freeman, San Francisco, 1981.

تمارين

١ ـ إرسم الصيغة البنائية للأحماض التالية :

(أ) $16 : 2^{\Delta 6,9}$

(ب) $14 : 3^{\Delta 7,10,13}$

٢ ـ درجة الإنصهار لسلسلة من الأحماض الدهنيه التى تحتوى على ١٨ ذره كربون هى : حمض ستياريك (٦٩,٦ْ)، حمض أوليك (١٣,٤ْ)، حمض لينولييك (ـ٥ْ)، وحمض لينولينيك (ـ١١ْ). ما هى الخصائص التركيبية لهذه الأحماض التى تعكس هذا الاختلاف فى درجة الإنصهار.

٣ ـ ما هو عدد ثلاثى الجليسريد (ثلاثى أسايل جليسرول) المختلفة التى يمكن أن تتكون من الجليسرول وثلاثة من الأحماض الدهنيه المختلفة (بالمتيك، ستياريك، أولييك).

٤ ـ ما هى أسماء نواتج تحلل المركبات التالية باستخدام هيدروكسيد الصوديوم المخفف

(أ) ١ ـ ستياريل ـ ٢، ٣ ـ داى بالموتيل جليسرول

(ب) ١ ـ بالموتيل ـ ٢ـ أولييل فوسفاتيديل كولين.

٥ ـ تتميز نباتات المناطق الجافة بوجود طبقة من الشموع على أوراقها ـ كيف تساعد طبقة الشمع هذه فى بقاء النباتات تحت هذه الظروف.

٦ ـ تحتوى الليبيدات القطبية على وحده كارهه للماء ووحده محبه للماء مما يجعلها جزيئات مزدوجة الخواص ـ فى الليبيدات التالية حدد أى من الوحدات فى الجزئ تكون كارهه للماء وأى من الوحدات تكون محبة للماء:

(أ) فوسفاتيديل كولين

(ب) سفنجوميلين

(جـ) جلاكتوسيربروسيد

(د) جانجلوسيد

فصـل ٥

الأحماض النووية

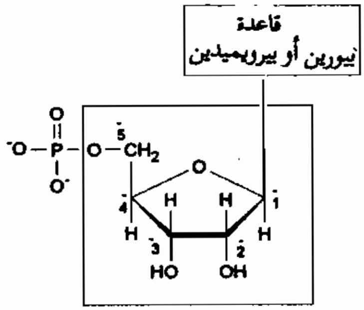
Nucleic Acids

الأحماض النووية مبلمرات ذات أوزان جزيئية عالية، توجد فى جميع خلايا النظام الحى حيث تُشكّل ٥ ـ ١٥ ٪ من الوزن الجاف لهذه الأنظمة. تقوم الأحماض النووية بخزن المعلومات الوراثية ونقلها للأجيال المتعاقبة للكائن الحى، كما تقوم أيضا بترجمة هذه المعلومات الوراثية بإبتناء بروتينات مميزه لكل خليه. وقد سميت بهذا الاسم لأنها فُصلت أولا من أنوية الخلايا، لكن إتضح بعد ذلك أنها تُوجد فى أجزاء أُخرى من الخلية مثل الميتوكوندريا والكلوروبلاست كما توجد أيضا فى الفيروسات.

النيوكليوتيدات هى الوحدات البنائية للأحماض النووية

يوجد نوعان مختلفان كيميائـيا ووظيفـيا من الأحماض النووية هما حمض دى أوكسى ريبونيوكييك deoxyribonucleic acid (DNA) ، وحمض ريبونيوكلييك ri-bonucleic acid (RNA) . ورغم أن كلا النوعين عباره عن مبلمرات ذات أوزان جزيئية عالية جداً إلاّ أن تركيب هذه الجزيئات مبّنى على أسس بسيطة نوعاً ما، فهى مؤلفة من وحدات بنائية متكرره تُعرف بالنيوكليوتيدات nucleotides. ويحتوى كل من DNA و RNA على أربعة أنواع مختلفة من النيوكليوتيدات. يتألف كل نيوكليوتيد من ثلاثة عناصر: (١) قاعدة نتروجينية، (٢) سكر خماسى (بنتوز)، (٣) حمض فوسفوريك، والتى ترتبط مع بعضها كما هو موضح فى شكل (٥ ـ ١). فترتبط

القاعدة برابطة N-جلايكوسيديه مع ذره الكربون الأولى (`C-1) فى السكر، أما حمض الفوسفوريك فيتحد بشكل إستر فوسفاتى مع ذره الكربون الخامسة (`C-5) فى السكر.



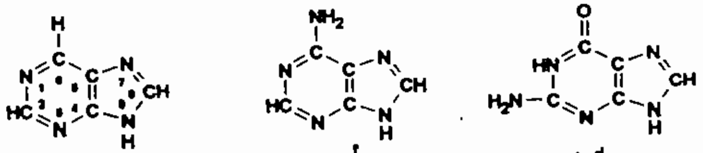
شكل ٥ ـ ١

التركيب العام للنيوكليوتيدات. التركيب الموضح هو ريبونيوكليوتيد. فى دى أوكسى ريبونيوكليوتيد تستبدل مجموعة OH على C_2` فى سكر الريبوز بذره H.

القواعد والنيوكليوسيدات والنيوكليوتيدات

القواعد النتروجينية فى وحدات النيوكليوتيد هى مشتقات لمركبين من المركبات الحلقية غير المتجانسة بيورين Purine وبيريميدين Pyrimidine (شكل ٥ ـ ٢). ويحتوى DNA على أربع قواعد مختلفة اثنين بيورين هما أدنين (A) adenne وجوانين gua-nine (G) وإثنين بيريميدين هما سايتوسين (C) cytosine وثايمين (T) thymine. يحتوى RNA أيضا على قواعد البيورين أدنين وجوانين، بينما يحتوى على قواعد البيريميدين سايتوزين ويوراسيل (U) uracil . على ذلك فإن الإختلاف الوحيد بين قواعد DNA و RNA هو إحتواء DNA على قاعده ثايمين بينما يحتوى RNA بدلا منها على قاعده يوراسيل.

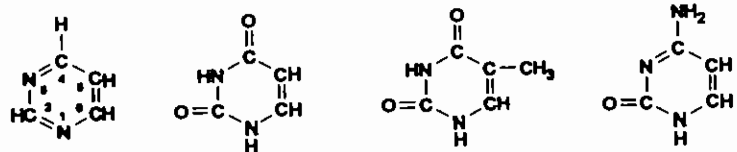
المركب الناتج من ارتباط القاعده بالسكر يعرف بالنيوكليوسيد nucleoside، ويكون السكر إما D- ريبوز (D-ribose) أو ٢` ـ دى اوكسى -D- ريبوز (2` - deoxy - D - ribose). وفى النيوكليوسيد ترتبط ذره الكربون الاولى (`C-1) فى السكر مع ذره النتروجين الأولى (N-1) فى قاعده البيروبميدين أو ذره النتروجين التاسعة (N-9) فى قاعده البيورين. والهيئة الفراغية لهذه الرابطة N- جلايكوسيديه تكون بيتا (β) فى النيوكليوسيدات الطبيعية.



جوانين
أمينو ـ ٦ـ أوكسوبيورين)

أدنين
(٦ ـ أمينوبيورين)

بيورين
(المركب الأب)



سايتوسين
٤ ـ أمينو ـ ٢ ـ أوكسو
بيريميدين

ثايمين
٥ ـ ميثايل ـ ١، ٤ ـ
ثنائى اوكسوبيريميدين

يوراسيل
٢، ٤ ثنائى أوكسو
بيريميدين

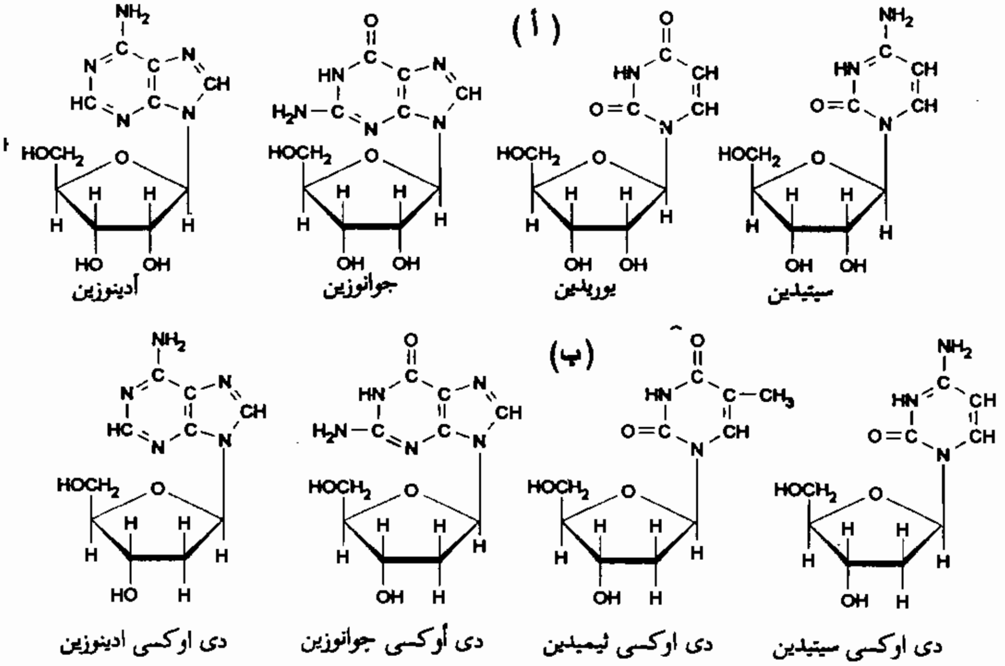
بيريميدين
(المركب الأب)

شكل ٥ ـ ٢

تركيب قواعد البيورين والبيريميدين الداخله فى تركيب الأحماض النووية DNA و RNA

فى الريبونيوكليوسيد ribonucleoside فان السكر يكون ريبوز، بينما فى دى اوكسى ريبونيوكليوسيد deoxyribo nucleoside يكون السكر دى أوكسى ريبوز. والريبونيوكليوـ سيدات الأساسيه هى الادينوزين adenosine، جوانوزين guanosine، يوريدين uridine وسيتيدين cytidine. أما دى اوكسى ريبونيوكليوسيد الأساسية فتشمل دى اوكسى ادينوزين deoxyadenosine، دى اوكسى جوانوزين deoxyganosine، دى اوكسى ثيميدين deoxuthymidine، ودى اوكسى سيتيدين deoxycitidine. ويوضح شكل (٥ ـ ٣) تركيب هذه النيوكليوسيدات.

النيوكليوتيد nucleotide هو استر الفوسفات للنيوكليوسيد، حيث تكون مجموعة هيدروكسيل على الأقل فى وحده السكر مؤستره. وأكثر المواضع الشائعة للاستره هو مجموعة الهيدروكسيل على ذره الكربون الخامسة C-5` فى السكر، ومثل هذا المركب يسمى نيوكليوسيد ـ ٥` ـ فوسفات nucleoside 5` - phosphate أو ٥` ـ نيوكليوتيد 5`- nucleotide . والأرقام المميزه بعلامه تستخدم لترقيم ذرات السكر، بينما الأرقام غير المميزه بعلامه تستخدم لترقيم ذرات القاعدة.



شكل ٥ ـ ٣

(أ) تركيب الريبونيوكليوسيدات الرئيسية

(ب) تركيب دى اوكسى ريبونيوكليوسيدات الرئيسية

والنيوكليوتيد المشتق من أستره مجموعة الهيدروكسيل الخامسة (5`OH) فى الادينوزين يعرف بالادينوزين `٥ ـ فوسفات adenosine 5`- phosphate الذى غالبا ما يطلق عليه أدينلات adenylate أو حمض الادنيليك adenulic acid ، لكن يفضل استخدام اسم ادنيلات نظرا لأن مجموعه الفوسفات تكون متأينه عند الرقم الهيدروجينى الفسيولوجى. والاختصار القياسى لهذا المركب هو AMP (من Adenosine mono-phosphate ). والاسماء الشائعة لـ `٥ ـ ريبو نيوكليوتيدات الأخرى هى جوانيلات guanylate (GMP) ويوريديلات Uridylate (UMP) وسيتيديلات Cytidylate (CMP) . أما اسماء `٥ ـ دى اوكسى ريبونيوكليوتيدات 5`- deoxyribonucleotides الرئيسية هى دى اوكسى ادنيلات (dAMP) ودى اوكسى جوانيلات (dGMP) ودى اوكسى ثميديلات (dTMP) ودى اوكسى سيتيديلات (dCMP) .

فى النيوكليوسيد `٥ ـ ثنائى الفوسفات nucleoside 5`- diphosphate تؤستر مجموعه ثنائية الفوسفات إلى مجموعه الهيدروكسيل الخامسة فى السكر، بينما فى النيوكليوسيد `٥ ـ ثلاثى الفوسفات nucleosid 5`- triphosphate فإن مجموعه ثلاثيه الفوسفات ترتبط بمجموعه الهيدروكسيل هذه. وعلى ذلك فإن سلسلة ريبونيوكليوتيدات الأدنين يطلق عليها ادينوزين `٥ ـ أحادى الفوسفات (AMP) وادينوزين `٥ ـ ثنائى الفوسفات (ADP) وادينوزين `٥ ـ ثلاثى الفوسفات (ATP). ودى اوكسى ريبونوكليوتيد المقابله هى دى اوكسى ادينوزين `٥ ـ أحادى الفوسفات (dAMP) ودى اوكسى ادينوزين `٥ ـ ثنائى الفوسفات (dADP) ودى اوكسى أدينوزين `٥ ـ ثلاثى الفوسفات (dATP). ويلخص جدول (٥ ـ ١) أسماء القواعد والنيوكلوسيدات والنيوكليوتيدات.

جدول ٥ ـ ١

أسماء القواعد والنيوكليوسيدات والنيوكليوتيدات

القاعدة	الريبونيوكليوسيد	الريبونيوكليوتيد (`٥ ـ أحادى الفوسفات)
ادنيـــــن (A)	ادينوزيـن	ادنيـــلات (AMP)
جوانيـن (G)	جوانوزين	جوانيـلات (GMP)
يوراسيـل (U)	يوريديـن	يوريديلات (UMP)
سيتوزين (C)	سيتيديـن	سيتيديلات (CMP)
القاعدة	**دى اوكسى ريبونيوكليوسيد**	**دى اوكسى ريبونيوكليوتيد (`٥ ـ أحادى الفوسفات)**
ادنيـــن (A)	دى اوكسى ادينوزين	دى اوكسى أدنيـــلات (dAMP)
جوانيـن (G)	دى اوكسى جوانوزين	دى اوكسى جوانيـلات (dGMP)
ثيميـــن (T)	دى اوكسى ثيميدين	دى اوكسى ثيميديلات (dTMP)
سيتوزين (C)	دى اوكسى سيتيدين	دى اوكسى سيتيديلات (dCMP)

RNA و DNA يحتويان على نيوكليوتيدات مختلفة

يحتوى DNA على أربعه أنواع مختلفه من دى اوكسى ريبونيوكليوتيدات وهى دى

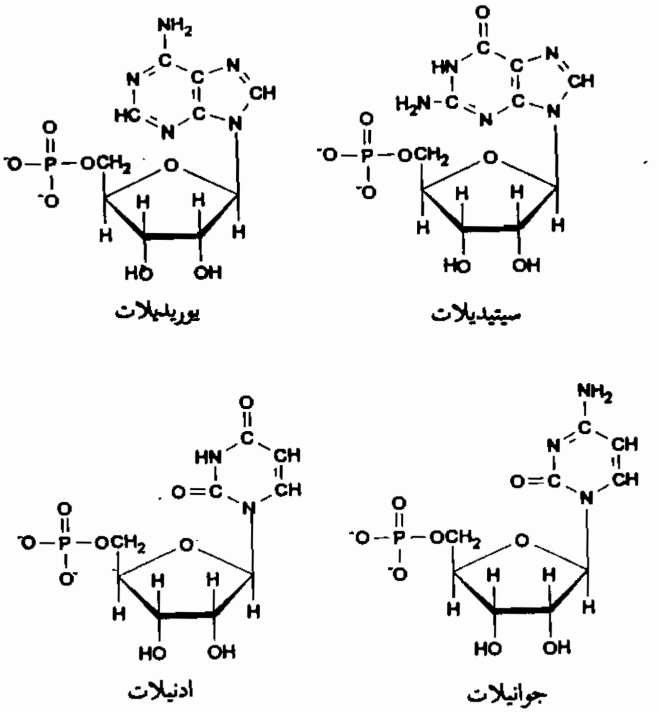
اوكسى ادنيلات (dAMP) ودى اوكسى جوانيلات (dGMP) ودى اوكسى ثيميديلات (dTMP) ودى اوكسى سيتيديلات (dCMD) ، بينما يحتوى RNA على الريبونيوكليوتيدات الأربعه ادنيلات (AMP) وجوانيلات (GMP) ويوريديلات (UMP) وسيتيديلات (CMP) . وهذه النيوكليوتيدات تعمل كوحدات بنائية وشفرات وراثيه. ويوضح شكل ٥ ـ ٤ تركيب هذه النيوكليوتيدات.

بالإضافة إلى وحدات النيوكليوتيد التى تحتوى على القواعد الأربعة الأساسية، فإن DNA يحتوى أيضا على بعض القواعد الثانوية، وعادة ما تكون القواعد الثانوية مشتقات ميثيليه للقواعد الأساسية، مع ذلك فإن بعض القواعد فى جزيئات DNA الفيروسية تكون مرتبطة مع مجموعه هيدروكسى أو ميثايل أو جلوكوز. ومثل هذه القواعد المحوَّرة أو الثانوية لها دور مهم فى حماية المعلومات الوراثية. ويوجد أيضا بعض القواعد الثانوية فى جزيئات RNA خاصة RNA الناقل (transfer RNA).

بالإضافة إلى أن النيوكليوتيدات تعمل كوحدات بنائية للأحماض النووية فإن لها دوراً مهماً فى مجالات مختلفة من أيض الخلايا، فعلى سبيل المثال يعمل الأدينوزين ثلاثى الفوسفات كحامل عام للطاقة فى الأنظمة الحية. كما أن نيوكليوتيدات الأدنين تعتبر أيضا عناصر بنائية فى كثير من المرافقات الانزيمية.

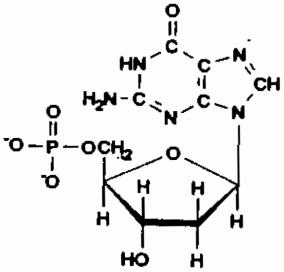
رابطة الفوسفات ثنائية الاستر تربط النيوكليوتيدات فى الأحماض النووية

ترتبط النيوكليوتيدات المتتابعة فى كل من DNA و RNA ببعضها تساهميا بواسطة جسور من مجموعات الفوسفات. فمجموعه الهيدروكسيل على ذره الكربون رقم ٥` فى سكر أحد النيوكليوتيدات ترتبط مع مجموعه الهيدروكسل على ذره الكربون رقم ٣` فى سكر النيوكليوتيد التالى بواسطة ارتباط فوسفاتى ثنائى الاستر (شكل ٥ ـ ٥). وعلى ذلك فإن هيكل الأحماض النووية يتكون من وحدات فوسفات وسكر متتابعة، بينما يمكن إعتبار القواعد كمجموعات جانبية مرتبطة بالهيكل الأساسى على مسافات منتظمة. وكما نرى فإن جزيئات DNA و RNA تحتوى على هيكل من السكر والفوسفات لا يتغير وإنما ينحصر الإختلاف فى أنواع القواعد المتصلة بهذا الهيكل وفى

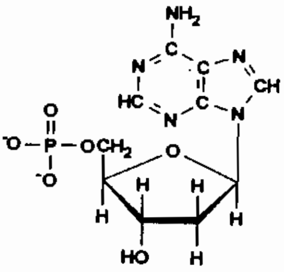


شكل ٥ - ٤

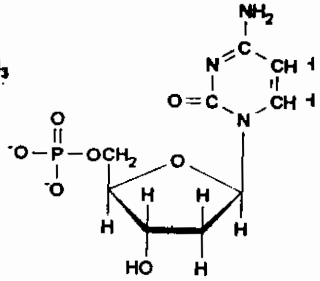
(أ) تركيب وحدات ريبونيوكليوتيد الاربعة الموجودة فى RNA .



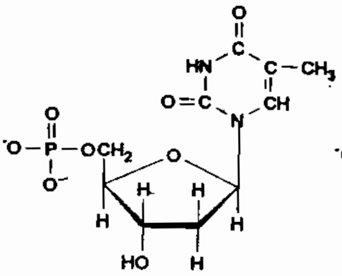
دى اوكسى سيتيديلات



دى اوكسى ثيميديلات



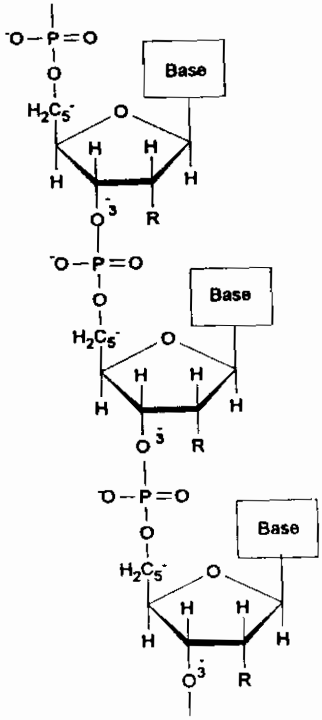
دى اوكسى جوانيلات



دى اوكسى ادنيلات

شكل ٥ ـ ٤

(ب) تركيب وحدات دى اوكسى ريبونيوكليوتيد الأربعة الموجودة فى DNA .



شكل ٥ ـ ٥

الهيكل الأساسى لجزيئات DNA و RNA موضحا فيه رابطة الفوسفات ثنائية الإستر التى ترتبط بين النيوكليوتيدات المتتابعه (R = H فى DNA و R = OH فى RNA) .

نظام تتابعها. ومن هنا فإن أى معلومات وراثية (الشفرات الوراثية) تحملها هذه الجزيئات لابد وأن تكون مرتبطة بهذا التنوع والتتابع. ونظرا لكبر جزيئات DNA فإن هناك متسعا لكثير من المعلومات.

حمض دى اوكسى ريبونيوكلييك

فى الخلايا أولية النواه يوجد DNA عادة فى هيئة حلزون مزدوج حلقى، والذى يرتبط جزئياً بالجانب الداخلى لغشاء البلازما، ولكن لم يتأكد وجوده فى صوره مرتبطة مع

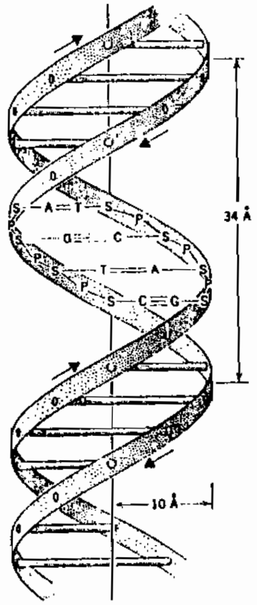
البروتين. بالمقارنه فإن ٩٨٪ من DNA الكلى فى الخلايا مميزه النوى يوجد فى أنوية هذه الخلايا فى هيئة حلزون مزدوج خطى مرتبط ببروتينات قاعديه تعرف بالهستونات، ويسمى معقد DNA مع الهستون بالكروماتين. وتوجد دائما كمية صغيره من DNA فى ميتوكوندريا وكلوروبلاست الخلايا مميزه النواه وذلك على هيئة حلزون حلقى خالى من البروتين.

أحماض دى أوكسى ريبونيوكلييك (DNA) هى الجزيئات الحاملة للمعلومات الوراثية فى صورة تتابع منتظم من القواعد. وهذه المعلومات الوراثية تُنقل إلى الأجيال التالية بواسطة عملية التكرر، بينما يتم التعبير عنها فى الخلية فى صورة بروتينات مميزه وذلك بعملية النسخ والترجمة.

جزئ DNA يتألف من سلسلتين متتامتين يرتبطان مع بعضهما بروابط هيدروجينيه بين القواعد

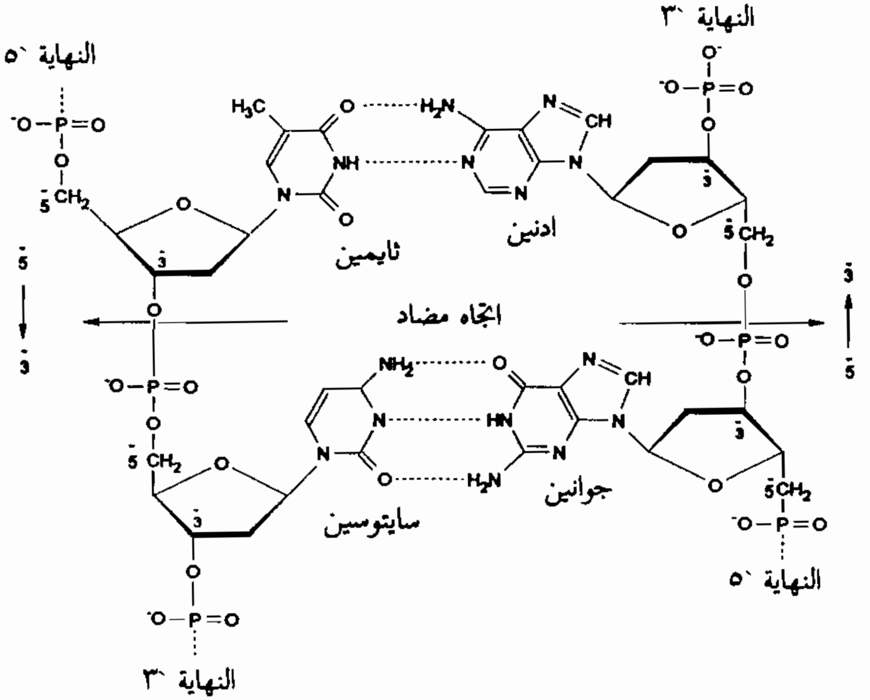
تختلف جزيئات DNA المفصوله من كائنات مختلفة فى محتواها من القواعد، وبالرغم من هذا الإختلاف فإن التحليل الدقيق لهذه النتائج أوضح أن معظم جزيئات DNA تحتوى على كمية من الأدنين (A) مساويه تقريبا لكمية الثايمين (T)، وكمية جوانين (G) مساويه تقريبا لكمية سايتوسين (C) . ولقد استند واطسون Watson وكريك Crick عام ١٩٥٣ إلى هذه المعلومات وكذلك إلى ما دلّت عليه دراسة جزيئات DNA بالأشعة السينية وأقترحا أن جزئ DNA يوجد على هيئة حلزن مزدوج double helix . وبموجب هذا النموذج فإن سلسلتى DNA تلتفان حول محور مشترك وتحتل أزواج القواعد الجانب الداخلى للحلزون بينما يحتل الهيكل المكون من السكر والفوسفات الجانب الخارجى، ويثبّت هذا البناء روابط هيدروجينيه بين القواعد المتقابله فى السلسلتين (شكل ٥ ـ ٦). وفى هذا الحلزون تُشكّل كل عشرة أزواج من النيوكليوتيدات المتتابعه دوره كامله فى مسافة ٣٤ أنجستروم، ويبلغ العرض الخارجى للحلزون حوالى ٢٠ أنجستروم بينما تبلغ المسافة الداخلية بين موقعى `C-1 فى وحدتى السكر على السلسلتين حوالى ١١ أنجستروم.

وبإستخدام نماذج جزيئية تبيِّن النسب الصحيحة لحجوم الذرات وأطوال الروابط أوضح واطسون وكريك أن الروابط الهيدروجينية يمكن أن تنشأ فقط بين القواعد فى السلسلتين المزدوجتين إذا كانت السلسلتان فى إتجاه متضاد، كما أن المسافة الداخلية فى الحلزون المزدوج تسمح فقط بنشوء روابط هيدروجينية بين قواعد البيورين والبيريميدين بحيث يرتبط الأدنين مع الثايمين بواسطة اثنين من الروابط الهيدروجينية، بينما يرتبط الجوانين بالسايتوسين بثلاث روابط هيدروجينية (شكل ٥ ـ ٦). ولا تحدث إزدواجات بيورين ـ بيورين لأنها أكبر من أن تتطابق مع المسافة الدخلية، كما أنه لا يحدث إزدواج قواعد بيريميدين ـ بيريميدين لأنها تكون بعيده إلى حد لا يسمح بإنشاء روابط هيدروجينية. وتتفق هذه الإزدواجات المحدده مع النسب الجزيئية التى ذكرت من قبل وهى أن $\frac{T}{A}$ ≃ ١ و $\frac{C}{G}$ ≃ ١.



شكل ٥ ـ ٦

(أ) نموذج الحلزون المزدوج لجزئ DNA



شكل ٥ ـ ٦

(ب) جزء من DNA الحلزون المزدوج موضحا الإتجاه المضاد للسلسلتين

وفى نموذج الحلزون المزدوج لـ DNA يكون هيكل فوسفات ـ سكر منتظما بشكل كامل لكن يمكن أن يدخل عليه أى تتابع لازواج القواعد. ويتبع ذلك أنه فى الجزئ الطويل تكون هناك إحتمالات كثيرة لتتابع القواعد ـ ولذلك يبدو أن التتابع الدقيق للقواعد يمثل الشفره التى تحمل المعلومات الوراثية. فلو عرفنا تتابع القواعد على سلسلة من السلسلتين فإننا نستطيع أن نكتب التتابع الدقيق على السلسلة الأخرى إستناداً على الإزدواج المحدد. وهكذا يبدو وكأن كل سلسلة تكمل الأخرى وهذا المظهر يوحى بالكيفية التى يستطيع بها جزئ دى أوكسى ريبونيوكلييك من استنساخ نفسه.

هيئات DNA (Forms of DNA)

١ ـ الهيئة A لـ DNA (A-DNA)

DNA حلزون مزدوج يمينى يحتوى على حوالى ١١ نيوكليوتيد لكل دورة. ويكون

مستوى ازواج القواعد فى هذا الحلزون المزدوج اليمينى منحرفا بـ ٢٠ درجة عن المستوى العمودى على محور الحلزون، ويتكون بإزالة الماء من الهيئة B لـ DNA (B-DNA).

٢ - الهيئة B لـ DNA (B-DNA)

وهو نموذج الحلزون المزدوج التقليدى لواطسون وكريك والذى يحتوى على ١٠ نيوكليوتيدات لكل دورة. ويكون مستوى القواعد فى هذا الحلزون المزدوج اليمينى عمودية على محور الحلزون.

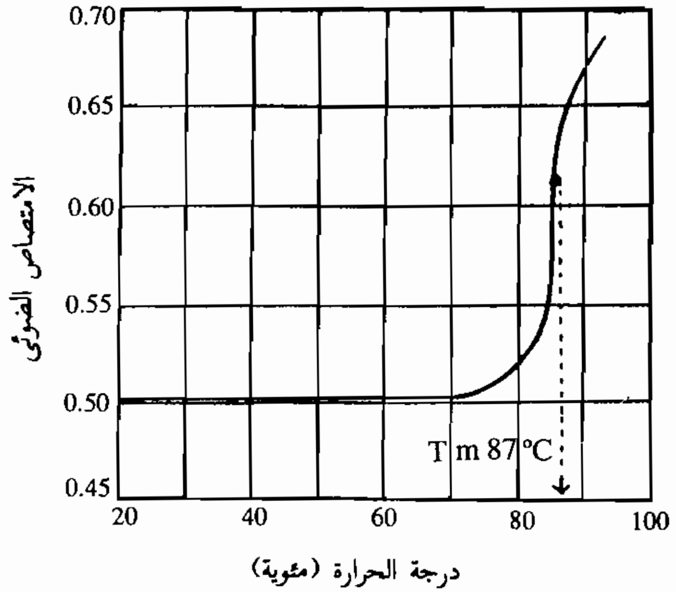
٣ - الهيئة Z لـ DNA (Z-DNA)

حلزون مزدوج يسارى يحتوى على ١٢ نيوكليوتيد لكل دورة. ولقد اقترحت هذ الهيئة بواسطة Alexander Rich ومساعدة على أساس التركيب البللورى لـ $d(CG)_3$.

بعض الخواص الفيزيائية لجزيئات DNA تعكس إزدواج القواعد والمحتوى النسبى لازدواج القواعد G ≡ C و A = T

عند تسخين محلول من DNA الطبيعى فإنه يتحول من هيئة الحلزون المزدوج إلى هيئة متغيره ذات التفاف عشوائى نتيجة لتفكك الروابط الهيدروجينية بين أزواج القواعد G ≡ C و A = T فى جزئ DNA . هذا التغير يكون مصحوبا بإرتفاع إمتصاص الأشعة فوق البنفسجية وإنخفاض فى لزوجة محلول DNA . فعند تسخين عينه من محلول DNA المفصول من الفيروس البكتيرى ت٢ (bacteriophhage T_2) وتسجيل الإمتصاص الضوئى عند ٢٦٠ نانوميتر كداله فى درجة الحراره يلاحظ ثبات الإمتصاص حتى درجة ٧٥ْم، ثم يرتفع بمقدار ٣٥ - ٤٠٪ فى مدى أربع درجات، ويصل بعد ذلك إلى إمتصاص الضوء المميز لجزئ DNA وحيد السلسلة (شكل ٥ - ٧). هذا التغير الحاد فى إمتصاص الضوء يشير إلى أن إنصهار الحلزون المزدوج هو ظاهرة تعاونيه، بمعنى أنه عندما تبدأ قواعد قليلة فى الإنفصال فإن ذلك يُسهّل تفكك الروابط الهيدروجينية من أزواج القواعد المجاورة. يطلق على درجة الحراره التى يكتمل عندها نصف عملية التحول من الهيئة المزدوجة إلى الهيئة وحيدة السلسلة بدرجة الإنصهار ويرمز لها بالرمز Tm.

ودرجة حرارة الإنصهار تكون ثابته لكل نوع من أنواع DNA وتتوقف قيمتها على محتواها من $G \equiv C$. فزياده محتوى DNA من أزواج القواعد $G \equiv C$ يؤدى إلى زيادة درجة الإنصهار والذى يرجع إلى أن أزواج القواعد $G \equiv C$ تحتوى على ثلاثة روابط هيدروجينيه وتحتاج إلى طاقة حرارية أكثر لتفككها عن أزواج القواعد $A = T$ التى تحتوى على رابطتين هيدروجينيتين.



شكل ٥ ـ ٧

تأثير درجة الحرارة على الامتصاص الضوئى النسبى لجزئ DNA المفصول من الفيروس bacteriophage T_2

عند تبريد محلول DNA المُسخّن بسرعة فإن إمتصاص الضوء لا يعود للقراءة الأولى وإن كان يقل نسبيا عن المحلول المسخن. وبفحص المحلول المبرد سريعا بالمجهر الالكترونى أو بقياس اللزوجة النسبية يمكن الإستدلال على أن جُزء من DNA يكون ملتف عشوائيا. بينما إذا بُرِّدَ المحلول ببطئ (ربما خلال ثلاث ساعات) فإن الامتصاص الضوئى ينخفض للقراءة الأصلية مما يشير إلى أن DNA إستعاد تركيبه الحلزونى المزدوج وذلك بأزدواج القواعد. وقد أطلق على عملية التسخين والتبريد البطئ اصطلاح الالتحام -an

nealing وقد أمكن إثبات أن DNA المعامل بهذه الطريقة يحتفظ بخواصه الحيوية. ولقد أُستخدمت خاصية الالتحام أساساً لإختبار مدى توافق أو تكامل سلسلتين من DNA ويعرف الاختبار بإسم أختبار التهجين hyperdization test.

أحماض ريبونيوكلييك

النوع الثانى من الأحماض النووية فى الخلايا الحية هو أحماض ريبونيوكلييك (RNA)، والتى تختلف عن أحماض DNA فى إحتوائها على قاعدة يوراسيل بدلا من قاعده ثايمين وكذلك على سكر ريبوز بدلا من سكر دى أوكسى ريبوز.

بخلاف DNA نجد أن كمية أدنين فى RNA لا تساوى كمية اليوراسيل فى كثير من الحالات، كذلك تختلف كمية الجوانين عن كمية السيتوزين، وهذا يشير إلى وجود أغلب جزيئات RNA كسلاسل ريبونيوكليوتيديه فرديه غير مزدوجة. ونتيجة لغياب الإرتباط الهيدروجينى المنتظم نجد أن هذه الجزيئات وحيدة السلسلة ليس لها تركيب منتظم مثل DNA .

توجد ثلاثة أنواع من جزيئات RNA كل منها يعمل كأداه لربط المعلومات الوراثية من DNA وهو الجزئ الحامل للمعلومات والبروتين وهو ناتج التعبير لهذه المعلومات. فالمعلومات الوراثية تتدفق على النحو التالى

$$DNA \rightarrow RNA \rightarrow Protein$$

يوجد DNA فى نواه الخلية فى الخلايا مميزه النواه بينما يتم بناء البرويتن فى السيتوبلازم، ولذلك فإن البناء الحيوى للبروتينات يستلزم حدوث عمليتين أساسيتين أحدهما داخل النواه والأخرى فى السيتوبلازم. العملية الأولى تشمل نسخ -transcrip tion الرسالة الوراثية من DNA فى هيئة نوع معين من RNA يسمى RNA الرسول massenger RNA (يختصر إلى mRNA). أما العملية الثانية وهى بناء البروتينات فتتم فى السيتوبلازم وتحتاج إلى نوعين آخريين من RNA هما RNA الريبوسومى -riboso mal RNA (يختصر إلى rRNA) و RNA الناقل transfer RNA (يختصر إلى tRNA).

حمض ريبونيوكلييك الرسول يقوم بنقل الرسائل الوراثية من النواه إلى الريبوسوم

يتم نسخ RNA الرسول (mRNA) إنزيميا على DNA فى النواه حيث تُنقل المعلومات الوراثية من DNA إلى mRNA فى صورة تتابع محدد للقواعد النتروجينيه فى جزئ mRNA . ينتقل mRNA إلى الريبوسومات فى السيتوبلازم حيث يُوجه تتابع الأحماض الأمينيه فى سلسلة عديد الببتيد أثناء بناء البروتينات، وبذلك فإن جزيئات mRNA تقوم بحمل المعلومات الوراثية (الشفرات) من النواه إلى السيتوبلازم وكذلك تعمل كقوالب template لبناء البروتينات. يوجد جزئ mRNA مقابل لكل جين أو مجموعة من الجينات لذلك توجد أنواع عديده من جزيئات mRNA التى تختلف فى وزنها الجزيئى وفى تتابع القواعد، ولكن كل جزيئات mRNA تتكوّن دائما من سلسلة فردية.

حمض ريبونيوكلييك الريبوسومى يعمل كعنصر بنائى ووظيفى فى الريبوسومات

يُشكل RNA الريبوسومى (rRNA) حوالى ٦٥ ٪ من وزن الريبوسومات، وتوجد عده أنواع من rRNA فى ريبوسومات الخلايا مميزه النواه وريبوسومات الخلايا أولية النوى (جدول ٥ ـ ٢). تحتوى جزيئات rRNA على بناء حلزونى الذى ينتج من إنطواء السلسلة الفردية فى بعض المواضع حيث يكون إحتمال تكوين الروابط الهيدروجينيه ممكناً، مع ذلك فإن جريئات rRNA لا توجد فى هيئه حلزون مزدوج. تحتوى الميتوكوندريا والكلوربلاست على ريبوسومات و rRNA الذى يختلف عن ذلك الموجود فى السيتوبلازم. ورغم أن جزيئات rRNA تُمثل جزءاً كبيراً من جزيئات RNA الكلية، فإن الدور الذى تلعبه فى الريبوسومات غير واضح، مع ذلك فإن أحد المهام المقترحة لجزيئات rRNA أنها تربط جزيئات mRNA مع الريبوسومات.

حمض ريبونيوكلييك الناقل يقوم بنقل الأحماض الأمينية إلى الريبوسومات

أحماض ريبونيوكلييك الناقلة (tRNA) لها أوزان جزيئية صغيره نسبيا تبلغ ٢٣,٠٠٠ إلى ٢٨,٠٠٠ ولذلك فهى أكثر ذوباناً عن أنواع RNA الأخرى وكثيرا ما يشار إليها

بأحماض ريبونيوكليك الذائبة (sRNA). وظيفة جزيئات tRNA هى نقل الأحماض الأمينية من السيتوبلازم إلى مواقع محددة على mRNA المرتبط بالريبوسومات . لذلك فهناك على الأقل عشرون نوعاً من جزيئات RNA الناقلة بواقع نوع واحد على الأقل لكل نوع من الأحماض الأمينية العشرين التى تدخل فى بناء البروتينات.

جدول ٥ ـ ٢

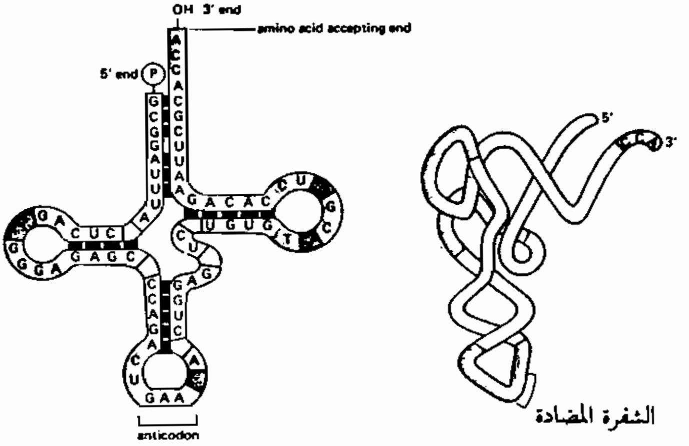
أنواع جزيئات rRNA

ريبوسومات الخلايا أولية النوى
16S
5S
23S
ريبوسومات الخلايا مميزه النوى
18S
5S
28S

S تشير إلى وحدة سفدبرج Sved-berge وهى وحده مشتقه من سلوك الجزيئات الكبيره فِي جهاز الطرد المركزى والتى تُعبِّر عن عامل الترسيب $1S = 10^{-13}$ sec

دلت نتائج الدراسات بالاشعة السينية على أنواع tRNA المختلفة أن حوالى ٦٠ ـ ٧٠٪ من الجزئ توجد فى هيئة حلزونيه، فتنطوى السلسلة الفردية إلى طيات عديده بسبب اذدواج القواعد على طول السلسلة (شكل ٥ ـ ٨). وتنتهى أحد الأطراف دائما بتتابع القواعد سايْتوسين ـ سايْتوسين ـ أدنين (ACC)، وهذا الطرف هو الذى يتصل بأحد الأحماض الأمينية عن طريق رابطة إستر مع مجموعه الهيدروكسيل الثالثه - OH) (`3 فى سكر نيوكليوتيد الأدنين الطرفى. فى نهاية الطرف المقابل يوجد تتابع قواعد خاص يمكن أن يوصف بالشفره المضاده anticodon ، ولهذه الشفره المضادة أهمية

كبيرة حيث تُمكِّن جزيئات RNA الناقلة من الإرتباط مع موضع خاص بها هو الشفره الموجوده على جزئ RNA الرسول. تتابع الأحماض الأمينية فى البروتينات يتحدد إذن بتعاون كل من جزيئات RNA الناقلة وجزيئات RNA الرسول.



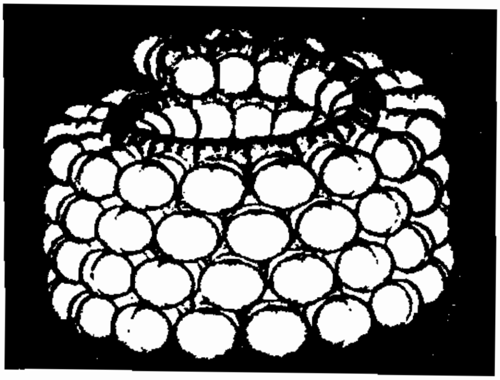
شكل ٥ ـ ٨

رسم تخطيطى للبناء الفراغى ثلاثى الابعاد لجزئ RNA الناقل للحمض الأمينى آلانين فى الخميرة.

الفيروسات أحماض نوويه محاطة بغلاف من البروتين

بالإضافة إلى الأحماض النوويه التى توجد فى جميع الخلايا الحية، فإن هناك مجموعة فريدة من الأحماض النوويه ترتبط بقسم خاص من الجزيئات الكبيرة تدعى الفيروسات Viruses ، ونظرا للإختلاف الكبير فى تركيب الفيروسات فسوف نشير بإختصار إلى بنائها العام. تحتوى كل الفيروسات إما على DNA أو RNA بالإضافة إلى غطاء بروتينى خاص والذى يعمل كهيكل يحمى الحمض النووى بالداخل (شكل ٥ ـ ٩). والفيروسات الأكثر تعقيدا تحتوى أيضا على ليبيدات وكربوهيدرات وبروتين وظيفى أى إنزيمات. والفيروسات التى تم الكشف عنها حتى الآن تحتوى إمّا على DNA أو RNA أى أنها لا تحتوى على DNA و RNA معا. والحمض النووى فى الفيروس يحمل كل

المعلومات الوراثية اللازمة لتكرر (تضاعف) الفيروس كُليَّة فى خلايا العائل. الغطاء البروتينى لكل الفيروسات غير معدى وذلك لأن إدخال البروتين فى خلايا العائل لا يؤدى إلى تكوين جسيمات فيروسيه أو هدم خليه العائل. من ناحية أخرى فإن إدخال الأحماض النووية النقية المفصوله من عدة أنواع مختلفة من الفيروسات فى خلايا العائل تؤدى إلى تكرر الحمض النووى للفيروس وكذلك ابتناء البروتين الخاص به. الفيروسات إذن يمكن إعتبارها عناصر وراثية محاطة بغطاء للحماية.



شكل ٥ ـ ٩

رسم تخطيطى لتركيب فيروس تبرقش أوراق الدخان tobacco mosaic virus (TMV)

المراجع

Cantor, C.R., and P.R. Schimmel:Biophysical Chemistry, Part 1. The conformation of Biological Macromolecules, San Francisco, Freeman, 1980.

Conn, E.E., P.K. Stumph, G.Bruening and R.H. Doi: Outlines of Biochemistry, 5 th ed., John Wiley & Sons, New York, 1987.

Davidson, J.N.: The Biochemistry of Nucleic Acids, 7th ed., New York, Academic Press, 1972.

Fraenkel - Conrat, H.: The Chemistry and Biology of Viruses, New York, Academic Press, 1969.

Lehninger, A.L. : Principle of Biochemistry, New York, Worth, 1982.

Watson, J. D. : The Double Helix, Atheneum, 1968.

Zubay, G.C (Coord. author) : Biochemistry, Addison - Wesley, Reading, Mass., 1983.

تمارين

١ ـ اكتب التتابع المتمم لـ :

(أ) GATCAA

(ب) TCGAAC

(جـ) ACGCGT

٢ ـ محتوى أحد سلسلتى DNA الحلزون المزدوج (بوحدات أجزاء المول) هى A = ٣, و G = ٢٤,

(أ) ماذا عن [T] و [C] لنفس السلسلة.

(ب) ماذا عن كمية [A] ، [G] ، [T] و [C] للسلسلة الأخرى.

٣ ـ قارن بين RNA و DNA من الأوجه التالية :

(أ) المحتوى الكيميائى.

(ب) البناء الثانوى.

(جـ) مكان وجودهما فى الخلية.

(د) الأنواع المختلفة لكل منهما.

(هـ) الوظائف البيولوجية.

٤ ـ إشرح نوعين من القوى (أو الروابط) التى تشترك فى تثبيت البناء الحلزونى المزدوج لـ DNA .

٥ ـ كيف يؤثر محتوى DNA من القواعد على نقطة الإنصهار Tm .

٦ ـ لماذا ينفصل DNA المزدوج الخطى إلى محتوياته من السلسلتين عند وضعه فى ماء نقى؟

فصل ٦

البروتينات

Proteins

تشمل المبلمرات الحيوية ثلاث طوائف رئيسية هى عديدات السكر والأحماض النووية والبروتينات. ومن هذه الطوائف الثلاثة تعد البروتينات أكثرها إنتشاراً حيث تشكل ٥٠٪ أو أكثر من الوزن الجاف لمعظم الخلايا، فتوجد البروتينات فى كل الخلايا وفى جميع أجزاء الخلية. وتوجد أنواع مختلفة من البروتينات فى الأنظمة الحية، فالخلية الواحدة تحتوى على عدة مئات من البروتينات المختلفة التى تتباين فى وظائفها، فتحدد البروتينات شكل وتركيب الخلية وتعمل كأداه للتعرف الجزيئى والحفز الإنزيمى كما أنها تقوم بنقل الجزيئات البيولوجية وتنظيم الأيض.

بروتين Protein إسم مشتق من الكلمة اللاتينية †Proteios والتى تعنى الأول أو فى المقام الأول
وقد ابتكر هذه الكلمة Jons J. Berzelius فى عام ١٨٣٨ لتوكيد أهمية هذا القسم من الجزيئات فى الأنظمة الحية

مع هذا التنوع فى الوظائف لا يُدهشنا أن نرى البروتينات مواداً معقدة البناء تتباين فى حجومها واشكالها، لكن مع هذا التنوُّع فى الشكل والحجم والمهام فإنها فى الحقيقة مبلمرات لمواد بسيطة هى الأحماض الأمينية. فالبروتينات ـ سواء الموجودة فى البكتريا أو فى أكثر صور الحياة تطوراً وهو الإنسان ـ تبنى من عشرين حمضا أمينياً التى ترتبط ببعضها تساهميا فى تتابع مميَّز. وهذه الأحماض الأمينية العشرين التى أحيانا يشار إليها بالحروف الأبجدية للبروتين هى التى تحدد بناء وخواص وكذا وظائف البروتينات.

البروتينات تقوم بوظائف بيولوجية متعددة ومختلفة

تلعب البروتينات دوراً حاسماً وفعلياً فى جميع العمليات البيولوجية، ويمكن توضيح وظائف البروتينات فى الأنظمة الحية فى أوجه النشاط التالية:

١ ـ الحفز الإنزيمى: تُحفر كل التفاعلات الكيميائية فى الأنظمة الحية تقريبا بواسطة جزيئات تعرف بالإنزيمات. وكل الإنزيمات تظهر قوة حفز كبيرة فهى عادة تزيد معدّل التفاعل بعامل لايقل عن مليون. وفى الحقيقة فإن التحولات الكيميائية نادرة الحدوث بمعدل محسوس فى الخلايا الحية فى غياب الإنزيمات. وقد أمكن التعرف على عدة آلاف من الإنزيمات، والنقطة الملفتة للنظر هو أن كل الإنزيمات المعروفة هى بروتينات. وعلى ذلك فإن البروتينات لها دور فريد فى تحديد نمط التحولات الكيميائية فى الأنظمة الحية.

٢ ـ النقل والتخزين : عدد كبير من الجزيئات الصغيرة والأيونات تنتقل داخل الأنظمة الحية بواسطة بروتينات خاصة. مثال ذلك يقوم الهيموجلوبين hemoglobin فى خلايا الدم الحمراء بنقل الاكسجين من الرئة إلى الأنسجة المختلفة، بينما الميوجلوبين myoglobin وهو بروتين مشابه يقوم بنقل الاكسجين فى العضلات. كما يحمل الحديد فى بلازما الدم بواسطة بروتين ترانس فيرّين transferrin، بينما يخزن فى الكبد فى صورة معقدة مع بروتين آخر هو فيرّيتين ferritin.

٣ ـ تنظيم الأيض والنمو والتميُّز : تُشارك بعض البروتينات فى تنظيم الأنشطة الخلوية والفسيولوجية، ومن هذه البروتينات بعض الهورمونات مثل الإنسولين insulin الذى يُنظّم أيض السكريات. وفى البكتريا تُمثّل بروتينات وقف الابتناء repression pro-teins عناصر تحكم مهمه والتى توقف نسخ جزء من DNA مسئول عن إبتناء إنزيمات معينه فى حاله توافر النواتج النهائية التى تقوم هذه الإنزيمات بابتنائها.

٤ ـ الحماية بالمناعة المكتسبة : الأجسام المضادة antibodies هى بروتينات على درجة كبيره من التخصص لها القدرة على التعرف والإتحاد بالمواد الغريبة مثل الفيروسات والبكتريا والخلايا من الكائنات الأخرى.

٥ ـ الإنقباض والحركة: البروتينات هى العناصر الأساسية فى العضلات. فيرتبط بإنقباض

العضلات حركة إنزلاقية لنوعين من البروتينات الليفية هما اكتين actin وميوسين myosin. والحركات المتناسقة الأخرى التى تشمل حركة الكروموسومات فى الإنقسام الميتوزى وحركة البكتريا بواسطة الأسواط هى على المستوى الميكروسكوبى حركات إنقباضية لمجموعه من البروتينات.

٦ الدعامة الميكانية: عدد كبير من البروتينات تؤدى وظيفة دعامية حيث تُعطى للتركيبات البيولوجية القوة والحماية. فمقاومة الشد الكبيرة فى الجلد والعظام ترجع إلى وجود بروتين ليفى هو كولاجين collagen.

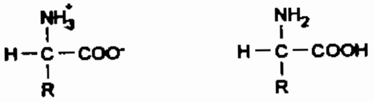
٧ ـ توليد وإرسال النبضات العصبية: إن استجابة الخلايا العصبية لأحد المستحثات يتم بوساطة مستقبلات بروتينية protein receptors. مثال ذلك بروتين الرودبسن rho-dopsin هو المستقبل الضوئى فى الخلايا العصوية rod cell. والمستقبلات الجزيئية والتى يمكن أن تُستحث بواسطة جزيئات صغيرة مثل أسيتايل كولين هى بروتينات مسئولة عن إرسال النبضات العصبية عند مناطق إتصال الخلايا العصبية.

٨ ـ وظائف أخرى: هناك عدد كبير من البروتينات تكون وظيفتها محصورة على نوع معين من الكائنات أو أن وظيفتها لم تحدد على وجه الدقة. فتحتوى بلازما بعض الأسماك التى تعيش فى مياه القطب على بروتينات مضاده للتجمد antifreez proteins التى تمنع تجمد دم هذه الأسماك عند درجات الحرارة المنخفضة. مونيللين وهو بروتين يوجد فى بعض النباتات الأفريقية وله مذاق حلو لم تعرف وظيفته بعد.

الأحماض الأمينية هى الوحدات البنائية للبروتينات

تُبنى البروتينات من الأحماض الأمينية، فعند غليان البروتينات مع الأحماض أو القواعد القوية فإن الوحدات البنائية لهذه البروتينات وهى الأحماض الأمينية تنفرد نتيجة لتحررها من الإرتباط التساهمى الذى يربط بينهم فى البروتين. وكل الأحماض الأمينية التى وجدت فى البروتينات هى جزيئات بسيطة نسبيا ولها تركيب عام مشترك. فالحمض الأمينى يحتوى على مجموعة أمينو ومجموعة كربوكسيل وذره هيدروجين ومجموعة

كيميائية -R ترتبط جميعها بذره كربون التى تُعرف بذره الكربون الفا (α) (شكل ٦ ـ ١). والمجموعة -R والتى تختلف من حمض أمينى لآخر يُشار إليها بالسلسلة الطرفية side chain (أو المجموعة الطرفية).

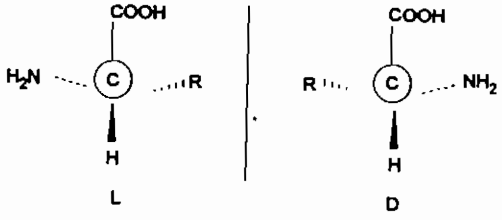


شكل ٦ ـ ١

تركيب الصورة غير الأيونية والصورة الأيونية ثنائية القطب للأحماض الأمينية

الأحماض الأمينية فى المحاليل المتعادلة توجد فى صورة أيونات ثنائية القطب dipolar وليس فى صورة جزيئات غير متأنيه (شكل ٦ ـ ١). وفى الحقيقة فإن حالة التأين للأحماض الأمينية تعتمد على الرقم الهيدروجينى (pH) للوسط الذى توجد فيه.

ذره الكربون ألفا فى كل الأحماض الأمينية التى تدخل فى تركيب البروتينات ماعدا الحمض الأمينى جليسين هى ذره كيراليه أو غير متماثلة نتيجة لإرتباطها بأربع مجموعات كيميائية مختلفة، ولذلك تُبدى الأحماض الأمينية نشاطا ضوئيا. فيوجد لكل حمض أمينى متشكّلان ضوئيان يطلق عليهما المُتشكّل L والمتشكلً D (شكل ٦ـ٢)، إلا أن كل الأحماض الأمينية المكوّنة للبروتينات هى متشكّلات L، هذا بالمقارنة بالسُّكريات الأحادية الموجودة فى الأنظمة الحية التى توجد فى الهيئة الفراغية D .



شكل ٦ ـ ٢

الهيئة الفراغية للمتشكّلان L و D فى الأحماض الأمينية

الأحماض الأمينية يمكن تقسيمها إلى أربع مجموعات بناء على الخواص القطبية للمجموعه الطرفية (R)

عشرون نوعاً من السلاسل الطرفية R التى تختلف فى الحجم والشكل والشحنة والقدرة على تكوين الروابط الهيدروجينية والنشاط الكيميائى، توجد فى الأحماض الأمينية العشرين التى تدخل فى بناء البروتينات. ومنّ الثابت أن البروتينات فى كل أنواع الكائنات الحية من البكتريا إلى الإنسان تتكون من عشرين نوعاً من الأحماض الأمينية التى تختلف فى طبيعة المجموعة الطرفية (جدول ٦ ـ ١). والإختلاف فى تركيب البروتينات والمدى الواسع للوظائف التى تتم بواسطة البروتينات يرجع إلى التنوُّع والتكرار والتتابع المميز للأحماض الأمينية فى البروتينات. وسوف يتضح فيما بعد كيف أن التتابع المميز والتكرار للأحماض الأمينية فى البروتينات يحدد بناؤها المجسم ثلاثى الأبعاد وبالتالى يحدد الوظيفة البيولوجيةللبروتينات.

يمكن تصنيف الأحماض الأمينية الداخلة فى بناء البروتينات إلى أربع مجموعات بناء على الخواص القطبية للمجموعات R الطرفية، فالمجموعات الطرفية فى الأحماض الأمينية تختلف فى قطبيتها فى مدى واسع فى المحاليل المتعادلة من مجموعات طرفية غير قطبية كلية (كارهه للماء) إلى مجموعات طرفية على درجة كبير من القطبية (محبة للماء) وهذه المجموعات الأربعة هى:

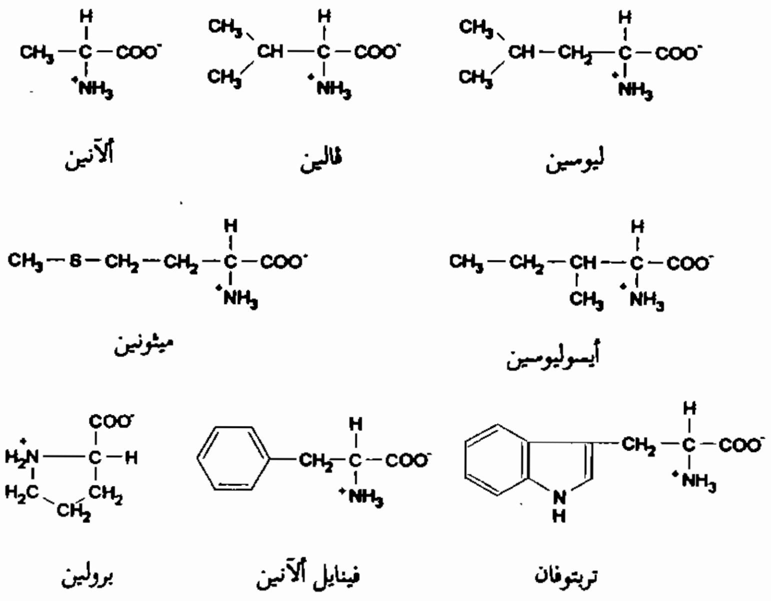
١ ـ الأحماض الأمينية غير القطبية : يشمل هذا القسم على ثمانية أحماض أمينية تحتوى على مجموعات طرفية أليفاتية أو عطرية (شكل ٦ ـ ٣). خمسة أحماض منها تحتوى على مجموعات طرفية اليفاتية وهى ألآنين وفالين وليوسين وأيسوليوسين وبرولين. مع ذلك فإن برولين يختلف عن الأحماض الأمينية الأخرى فى أنه يحتوى على مجموعة إيمينو imino group وليس مجموعة أمينو amino group وفى الحقيقة فإن برولين حمض إيمينو وليس حمض أمينى. يحتوى هذا القسم أيضا على مِثْيونين الذى يحتوى على كبريت فى المجموعة R واثنين من الأحماض الأمينية العطرية هما فينايل الآنين وتربتوفان.

جدول ٦ ـ ١
الأحماض الأمينية التى تدخل فى بناء البروتينات ورموزها المختصرة

الحمض الأمينى		الرمز المختصر
ألآنين	Alanine	Ala
أرجنين	Arginine	Arg
اسبارجين	Asparagine	Asn
حمض أسبارتيك	Aspartic acid	Asp
سستئين	Cysteine	Cys
جلوتامين	Glutamine	Gln
حمض جلوتاميك	Glutamic acid	Glu
جليسين	Glycine	Gly
هستيدين	Histidine	His
أيسوليوسين	Isoleucine	Ile
ليوسين	Leucine	Leu
لايسين	Lysine	Lys
مثيونين	Methionine	Met
فينايل الآنين	Phenlalanine	Phe
برولين	Proline	Pro
سيرين	Serine	Ser
ثريونين	Threonine	Thr
تريتوفان	Trptophan	Trp
تيروزين	Tyrosine	Tyr
فالين	Valline	Val

٢ ـ الأحماض الأمينية القطبية : يشمل هذا القسم على سبعة أحماض أمينية تحتوى على مجموعات R قطبية ولكن عديمة الشحنة (شكل ٦ ـ ٤). وترجع قطبية

هذه الأحماض إلى قطبية مجموعة الهيدروكسيل (سيرين وثريونين وتيروزين)، أو مجموعة أميد (أسباراجين وجلوتامين) أو مجموعة ثيول (سستئين) فى المجموعات الطرفية لهذه الأحماض. يوضع أيضا الحمض الأمينى جليسين فى هذه المجموعة.



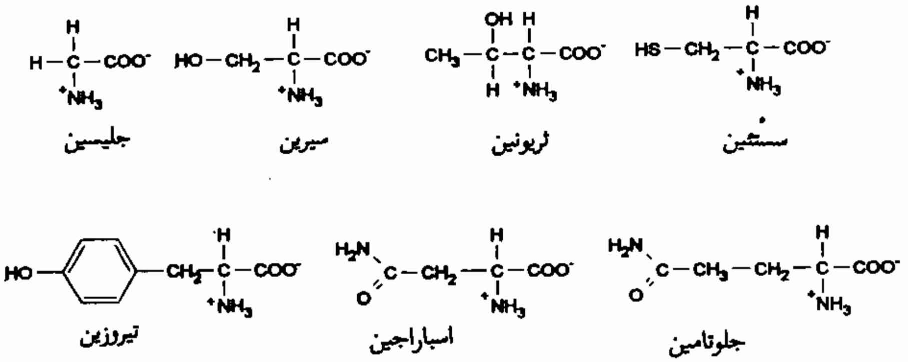
شكل ٦ - ٣

الأحماض الأمينية غير القطبيه والتى تحتوى على مجموعات R اليفاتيه أو عطريه

وسوف نناقش فيما بعد الدور الخاص الذى يلعبه الحمض الأمينى سستئين فى بعض البروتينات وذلك بتكوينه للروابط ثنائية الكبريتيد disulfide bond.

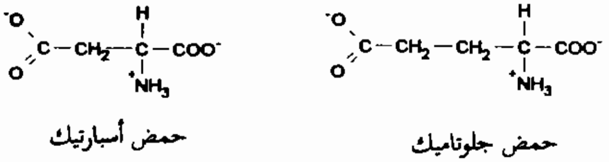
٣ ـ الأحماض الأمينية الحامضية : تشمل إثنان من الأحماض الأمينية كلاهما يحتوى على مجموعة طرفية تحمل شحنه سالبه (مجموعة كربوكسيل متأينة) عند الرقم الهيدروجينى المتعادل هما حمض أسبارتيك وحمض جلوتاميك (شكل ٦ ـ٥).

٤ ـ الأحماض الأمينية القاعدية : المجموعة الطرفية فى هذه الأحماض الأمينية تحمل



شكل ٦ ـ ٤

الأحماض الأمينية القطبية (المجموعة R قطبية ولكن لاتحمل شحنه)



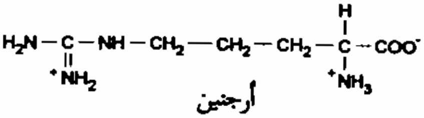
شكل ٦ ـ ٥

الأحماض الأمينية الحامضية أسبارتيك وجلوتاميك كلاهما يحتوى على مجموعة كربوكسيل ثانية فى المجموعة الطرفيه

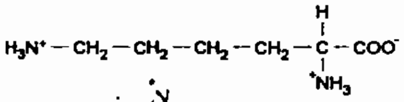
شحنة موجبة عند الرقم الهيدروجينى المتعادل، ويشمل هذا القسم ثلاثة أحماض أمينية (شكل ٦ ـ ٦) هم لايسين الذى يحمل مجموعه أمينو ثانيه فى السلسلة الطرفية، وأرجنين الذى يحتوى على مجموعه جوانيدو guanidium، والهستيدين الذى يحتوى، على مجموعة إيميدازول imidazole ضعيفة التأين.

بعض الأحماض الأمينية الأخرى توجد فى أنواع محدوده من البروتينات

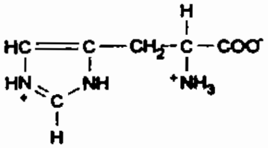
بعض البروتينات تحتوى على بعض أحماض أمينية خاصة والتى تتكون نتيجة لتحوير الأحماض الأمينية الشائعة بعد إدماجها فى السلسلة الببتيدية للبروتين. فمثلا يحتوى



أرجنين



لايْسين

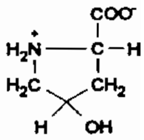


هستيدين

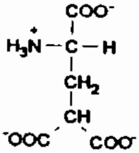
شكل ٦ ـ ٦

الأحماض الامينية لايْسين وهستيدين تحتوى على سلسلة جانبيه قاعديه

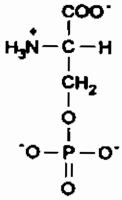
بروتين كولاجين على هيدروكسى برولين وهو مشتق هيدروكسيلى للحمض الأمينى برولين (شكل ٦ ــ ٧)، ويظهر أن مجموعة الهيدروكسل المضافة تقوم بتثبيت الياف الكولاجين. وتظهر الأهمية البيولوجية لهذا التحوير للحمض الأمينى برولين فى مرض الاسقربوط scurvy الذى ينتج عن عدم إدخال كمية كافية من مجموعات الهيدروكسيل فى الكولاجين. ومن الأحماض الأمينية الخاصة الأخرى هو حمض جاما



هيدروكسى برولين



جاما كربوكسى جلوتامات



فوسفرسيرين

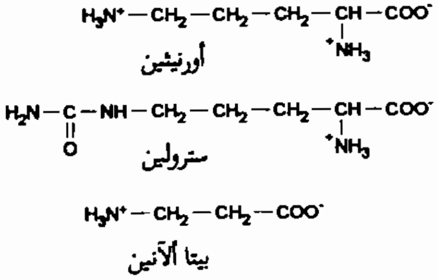
شكل ٦ ـ ٧

بعض الأحماض الأمينيه المحوّره الموجوده فى بعض البروتينات وهى هيدروكسى برولين، حمض جاماكاربوكسى جلوتامات وفوسفو سيرين. تضاف المجموعات بعد تكوين السلسلة الببتيدية فى البروتين

كربوكسى جلوتامات الذى يوجد فى بروتين بروثرومبين prothrombin وهو المسئول عن تكوين جلطة الدم، والخلل فى عملية إدماج مجموعة الكربوكسيل فى حمض جلوتاميك قد يؤدى إلى مرض النزف الدموى hemorrhage. واكثر الأحماض الأمينية تحويراً فى البروتينات هو الحمض الأمينى سيرين، حيث يعتمد عمل بعض الهورمونات على إضافة أو إزالة مجموعة فوسفات لبعض جزيئات السيرين فى العديد من البروتينات.

الكائنات الحية تحتوى أيضا على أحماض أمينية غير بروتينيه

بالإضافة إلى الأحماض الأمينيه التى تُستخدم كوحدات بنائية للبروتينات، فإنه قد أمكن التعرف على اكثر من مائتى حمض أمينى أخرى فى الأنظمة الحية معظمها توجد فى النباتات. هذه الأحماض الأمينية قد توجد فى صورة حرة أو فى صورة مرتبطة ولكنها لاتدخل فى تركيب البروتينات. بعض هذه الأحماض الأمينية قد تكون مركبات وسيطة فى عمليات الأيض مثل أورنيثين وسترولين (شكل ٦ ـ ٨) وهما من المركبات الوسيطة فى دوره اليوريا وفى البناء الحيوى للأرجنين. والبعض الآخر قد يدخل فى بناء الجزيئات البيولوجية غير البروتينية مثل بيتا ـ ألآنين الذى يدخل فى تركيب حمض البانتوثينيك pantothenic acid والمرافق الأنزيمى A (Coenzyme A) والبروتين الحامل للآسايل acyl carrier protein. تحتوى النباتات الراقية على عدد كبير من الأحماض الأمينية، إلا أن الدور الذى تقوم به معظم هذه الأحماض الأمينية لم يعرف بعد.

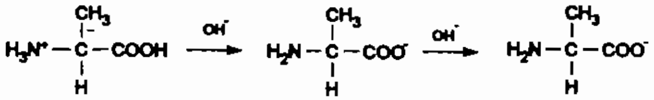


شكل ٦ ـ ٨

بعض الأحماض الأمينية غير البروتينية

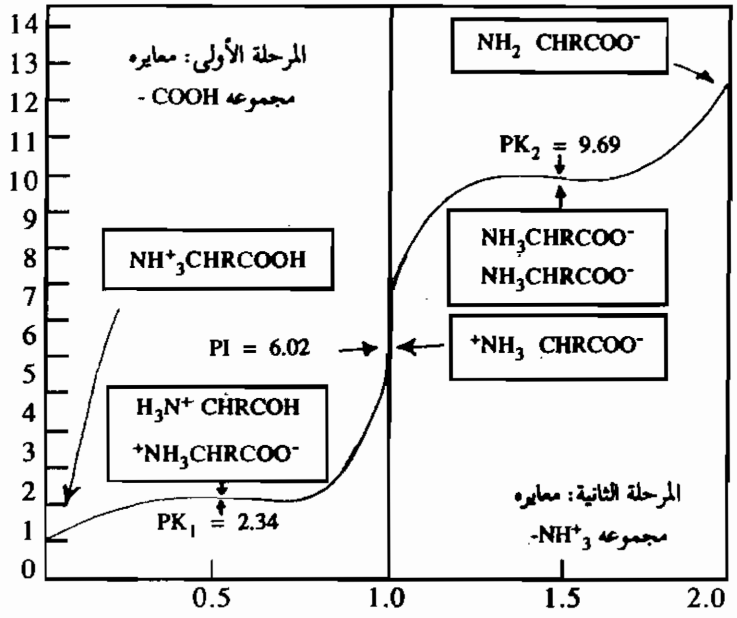
الأحماض الأمينية تختلف فى خواصها الحامضية ـ القاعدية

تتأين الأحماض الأمينية فى المحاليل المائية حيث تعمل كأحماض أو قواعد، ومعرفة الخواص الحامضية ـ القاعدية للأحماض الأمينية يُمثّل أهمية كبيره فى تفهم عدد كبير من خواص البروتينات. بالإضافة إلى ذلك فإن فصل الأحماض الأمينية من البروتينات والتعرف عليها يعتمد أيضا على السلوك الحامضى ـ القاعدى المميز للأحماض الأمينية. فتحتوى الأحماض الأمينية ألآنين مثلا ـ على مجموعتين أيونيتين: مجموعة الكربوكسيل ـ الفا، ومجموعة الأمين ـ الفا. وفى الصورة البروتونية الكاملة يتم تنقيط هاتين المجموعتين كالآتى:



ويوضح شكل (٦ ـ ٩) منحنى المعايره للحمض الأمينى ألآنين والذى يظهر مرحلتين مميزتين كل منهما يماثل إزاله أحد البروتونان. كل مرحلة تماثل فى شكلها منحنى المعايره للأحماض أحادية البروتون مثل حمض الأسيتيك (شكل صفحة ٧٨)، وبذلك يمكن تحليله بنفس الطريقة. فتكون قيمة الـ pK لمجموعة الكربوكسيل ألفا فى حدود ٢,٣٤، بينما الـ pK لمجموعة الأمينو الفا فى حدود ٩,٦٩. ويعطى المنحنى أيضا علاقة بين الرقم الهيدروجينى والشحنه الكهربية على الجزئ، فعند رقم هيدروجينى ٦,٠٢ وهى نقطة الإنعطاف بين المنحنيين حيث يوجد الجزئ فى الصورة الأيونية الثنائية، لايكون للألآنين شحنه كهربائية نهائية أى يكون متعادلاً كهربائيا عند هذا الرقم الهيدروجينى ولن يتحرك فى مجال كهربى. هذه النقطة تُعرف بنقطة التعادل الكهربى isoelectric point (pI) والتى يمكن حسابها من المعادلة التالية:

$$pI = \frac{1}{2}\ (pk_1 + pK_2)$$



شكل ٦ ـ ٩

منحنى المعايرة لـ ١, مولر ألآنين موضحا فيه أنواع الأيونات السائدة عند قيم الرقم الهيدروجينى المختلفة

وهى فى حالة الآنين

$$pI = \frac{1}{2}(2.34 + 9.69) = 6.02$$

وعند رقم هيدروجينى أعلى من نقطة التعادل الكهربى فإن ألآنين يحمل شحنة نهائية سالبة وسوف يتحرك نحو القطب الموجب عند وضعه فى مجال كهربى، بينما عند رقم هيدروجينى أقل من نقطة التعادل الكهربى فسوف يحمل الآنين شحنة موجبة وسيتحرك إلى القطب السالب.

الأحماض الأمينية التى تحتوى على مجموعة كربوكسيل ألفا ومجموعة أمينو ألفا ومجموعة طرفيه غير متأنيه يكون لها منحنى معايره مماثل لمنحنى المعايره للألآنين. وهذه

الأحماض الأمينية (جدول ٦ ـ ٢) تكون مميزه باحتوائها على pK_1 و pK_2 متقاربه ولكن ليست متساوية. أما الأحماض الأمينية التى تحتوى على مجموعة طرفية متأينه يكون لها منحنى معايره يشتمل على ثلاثة خطوات تأين وبذلك يكون لها ثلاثة قيم لـ pK ، إحداها للمجموعة المتأينة فى السلسلة الطرفية (جدول ٦ ـ٢).

جدول ٦ ـ ٢

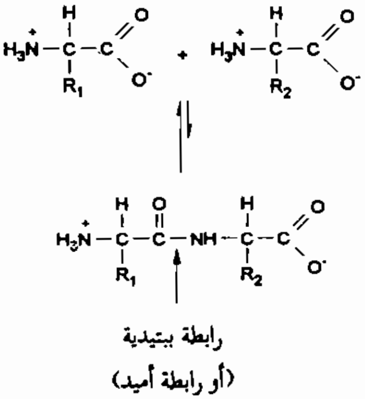
قيم pK للمجموعات المتأنية فى الأحماض الأمينية

الحمض الأمينى	pK_1 $\alpha - COOH$	pK_2 $\alpha - N^+H_3$	pK_R
جليسين	٢,٣٤	٩,٦٠	
ألآنين	٢,٣٤	٩,٦٩	
ليوسين	٢,٣٦	٩,٦٠	
سيرين	٢,٢١	٩,١٥	
ثريونين	٢,٦٣	١٠,٤٣	
جلوتامين	٢,١٧	٩,١٣	
حمض أسبارتيك	٢,٠٩	٩,٨٢	٣,٨٦
حمض جلوتاميك	٢,١٩	٩,٦٧	٤,٢٥
هستيدين	١,٨٢	٩,١٧	٦,٠٠
سستئين	١,٧١	١٠,٧٨	٨,٣٣
تيروزين	٢,٢٠	٩,١١	١٠,٠٧
لايسين	٢,١٨	٨,٩٥	١٠,٥٣
أرجنين	٢,١٧	٩,٠٤	١٢,٤٨

هذه المعلومات بالإضافة إلى أهميتها فى تحديد خواص البروتينات، فإنها أيضا ذات أهميه عمليه حيث يمكن فصل الأحماض الأمينية المختلفة عن بعضها بناء على إتجاه ومعدل هجرتها عند وضعها فى مجال كهربى عند رقم هيدروجينى معلوم، وذلك لإختلاف الأحماض الأمينية فى قيم الـ pK وكذلك نقطة التعادل الكهربى.

الأحماض الأمينية ترتبط ببعضها بواسطة الروابط الببتيديه لتكون سلاسل عديد الببتيد

تتألف البروتينات من الأحماض الأمينية التي ترتبط ببعضها بواسطة الروابط الببتيدية. ويتم تكوين الرابطة الببتيديه فى البروتينات عن طريق ارتباط مجموعة الكربوكسيل ألفا لحامض أميني مع مجموعة الأمينو الفا لحامض أمينى آخر (يطلق أيضا على الرابطة الببتيدية برابطة الأميد). ويوضح شكل (٦ـ١٠) تكوين ببتيد ثنائي من حامضين أمينيين بإزالة جزئ ماء. الإتزان فى هذا التفاعل يكون فى إتجاه تحلل الببتيد وليس فى إتجاه تكوينه، لذلك فإن تكوين الروابط الببتيديه يحتاج إلى إضافة طاقة حرة، بينما تحلل الرابطة الببتيديه هو المفضل من وجهه نظر الحركة الحرارية لانه تفاعل منتج للطاقة.



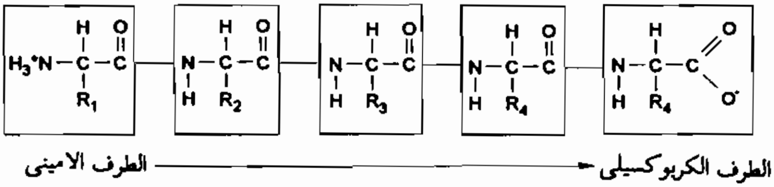
شكل ٦ ـ ١٠

تكوين الرابطة الببتيدية (Peptide bond)

بناء على عدد الأحماض الأمينية المرتبطة تتكون سلاسل ببتيديه متباينه فى تعقيدها. فالببتيدات الثلاثية تتألف من إرتباط ثلاثة أحماض أمينية، والببتيدات الرباعية تتكون من إرتباط أربعة أحماض أمينية. وعموما فإن السلاسل القصيرة التى تحتوى حتى عشرين حمضاً أمينياً تُدعى بالببتيدات ، أما التى تحتوى على أكثر من ذلك فتعرف بعديد الببتيد polypeptide. والبروتين عباره عن ببتيد عديد وجزيئات البروتينات الصغيرة قد تحتوى على سلسلة من خمسين إلى مائة حمض أمينى، أما البروتينات الكبيره قد تحتوى على

٣٠٠ حمضاً أمينياً أو أكثر. من أكبر سلاسل عديد الببتيد المعروفة هى تلك الموجودة فى بروتين العضلات ميوسين myosin حيث تحتوى على حوال ١٧٥٠ حمضاً أمينياً.

يوضح شكل (٦ ـ ١١) جزءاً من سلسلة ببتيديه والتى تظهر كنظام خطى غير متفرع. يكون عادة لسلسلة عديد الببتيد إتجاه معين وذلك لأنه توجد للوحدات البنائية المكونه لهذه السلسلة نهايتين مختلفتين وهما مجموعة الأمينو ـ ألفا ومجموعة الكربوكسيل ـ الفا. وعادة ما يطلق على هذين الطرفين بالطرف الأمينى amino - terminal والطرف الكربوكسيلى carboxy - terminal على التوالى. ولقد اتفق على أن يتم ترقيم تتابع الأحماض الأمينية فى سلسلة عديد الببتيد بداية من الطرف الأمينى الذى يأخذ رقم واحد. ففى الببتيد الثلاثى الآنين ـ جليسين ـ تربتوفان فإن الآنين هو الطرف الأمينى ويأخذ الرقم واحد بينما تربتوفان هو الطرف الكربوكسيلى ويأخذ الرقم ثلاثة. ومن الجدير بالذكر أن الببتيد الثلاثى: تربتوفان ـ جليسين ـ الآنين هو ببتيد ثلاثى آخر يختلف عن الببتيد الثلاثى المذكور أعلاه.



شكل ٦ ـ ١١

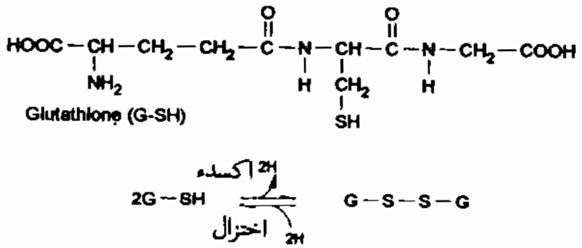
جزء من سلسلة عديد الببتيد ـ تبدأ السلسلة من النهاية المحتوية على مجموعة الأمينو الحره.

تحتوى سلسلة عديد الببتيد على أجزاء مكرره منتظمة يطلق عليها السلسلة الرئيسية وعلى جزء متغير يتكون من سلاسل طرفية مميزه (شكل ٦ ـ ١١)، ويطلق أحيانا على السلسلة الرئيسية بالعمود الفقرى لجزئ البروتين.

بعض الببتيدات لها نشاط بيولوجى مهم

بالإضافة إلى أن الببتيدات تتكون كناتج للتحلل الجزئى للبروتينات فإن عدداً من الببتيدات

توجد فى صورة حره فى الأنظمة الحية حيث تقوم بوظائف بيولوجية هامة. فالببتيد الثلاثى جلوتاثيون glutathione الذى يتألف من ثلاثة أحماض أمينيه هى جلوتاميك وسستئين وجليسين (شكل ٦ ـ ١٢) ينتشر فى الأنظمة الحية، فيوجد فى الكبد والعضلات والخميره. يختلف تركيب هذا الببتيد عن الببتيدات الأخرى فى أن إرتباط حمض الجلوتاميك يتم عن طريق مجموعة الكربوكسيل جاما وليس مجموعة الكربوكسيل الفا. والوظيفة البيولوجية لهذا المركب ترجع إلى وجود مجموعة السلفهيدريل Sulfhydryl group (SH) التى تدخل فى تفاعلات اكسده واختزال.



شكل ٦ ـ ١٢

تركيب وتفاعلات الببتيد الثلاثى جلوتاثيون (يُعطى الرمز المختصر G - SH)

كذلك فإن عدداً من الهورمونات هى ببتيدات أو عديد ببتيد، والهورمونات هى رسائل كيميائية تُفرز بواسطة خلايا خاصة أو من الغدد الصماء مثل البنكرياس والغدة النخامية وقشرة الكظر وتُنقل بواسطة الدم وذلك لاستحثاث نشاط خاص فى الأنسجة أو الأعضاء الأخرى. فهورمون اوكسيتوسين oxytocin (يحتوى على تسعه أحماض أمينية) يفرز من الجزء الخلفى للغده النخاميه ويستحث انقباضات الرحم. فاسوبر يسين vasopressin هورمون آخر يحتوى أيضا على تسعة أحماض أمينية ويوجد فى الذكور والإناث ويحدث زيادة فى ضغط الدم عن طريق تقلصات الأوعيه الدمويه السطحيه، لكن مهمته الرئيسية هو الحد من إدرار البول ولذلك يُشار إليه أحيانا بالهورمون الضابط للبول. بعض المضادات الحيويه هى أيضا ببتيدات والتى تُبنى بواسطة بعض الكائنات الدقيقة ولكنها سامه للبعض الآخر.

البروتينات تتألف من سلسلة واحده أو أكثر من عديد الببتيد وتختلف فى أوزانها الجزيئية

عدد كبير من البروتينات مثل ميوجلوبين myoglobin تحتوى على سلسلة عديد ببتيد واحدة. والبعض الآخر يتألف من سلسلتين أو أكثر والتى قد تكون متماثلة أو مختلفة، فيتحتوى الهيموجلوبين hemoglobin مثلا على سلسلتين من نوع واحد وعلى سلسلتين أخريين من نوع مختلف وترتبط سلاسل عديد الببتيد الأربعة فى الهيموجلوبين بواسطة الروابط غير التساهميه. أما فى الإنسولين insulin الذى يتألف من سلسلتين من عديد الببتيد ترتبط السلسلتين برابطتين من الروابط ثنائية الكبريتيد.

يتباين الوزن الجزيئى للبروتينات تبايناً كبيراً، فالسيتوكروم c وهو أحد البروتينات الصغيرة يتألف من سلسلة ببتيديه واحده تحتوى على ١٠٤ حمضاً أمينياً ويبلغ وزنه الجزيئى ١٢,٠٠٠ . من ناحية أخرى فقد يصل الوزرن الجزيئى لبعض البروتينات الكبيره إلى مليون أو اكثر. ويوضح جدول (٦ ـ ٣) الوزن الجزيئى لبعض البروتينات.

جدول ٦ ـ ٣

البيانات الجزيئية لبعض البروتينات

الوزن الجزيئى	عدد السلاسل	عدد وحدات الأحماض الأمينية	الوزن الجزيئى
سيتوكروم c	١	١٠٤	١٢,٠٠٠
ريبونيوكلييز (بنكرياس البقر)	١	١٢٤	١٢,٦٤٠
ميوجلوبين (قلب الحصان)	١	١٥٣	١٦,٨٩٠
أنسولين	٢	٥١	١١,٤٦٦
كيموتربسين (بنكرياس البقر)	٣	٢٤١	٢٢,٦٠٠
هيموجلوبين (الإنسان)	٤	٥٧٤	٦٤,٥٠٠
جاماجلوبيولين	٤	١٢٥٠	١٤٩,٩٠٠
جلوتامات ديهيدروجنيز (كبد البقر)	٤٠	٨٣٠٠	١,٠٠٠,٠٠٠

تحتوى البروتينات على نسب مميزه من الأحماض الأمينية المختلفة

تحتوى البروتينات على نسب مختلفة من الأحماض الأمينية، فعندما تتميأ البروتينات بالأحماض والقواعد تنتج مخلوطاً من الأحماض الأمينية ألفا المختلفة وهى الوحدات البنائية للبروتين، وكل نوع من البروتينات ينتج نسبا مميزه من مخلوط الأحماض الأمينية المختلفة. ويوضح جدول (٦ ـ ٤) عدد الأحماض الأمينية الناتجة من التميؤ الكامل

جدول ٦ ـ ٤

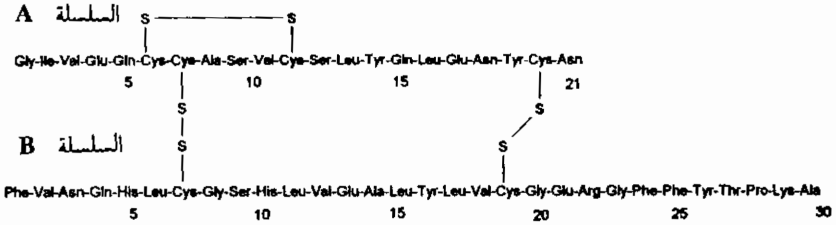
محتوى سيتوكروم c وريبونيوكلييز من الأحماض الامينية

الوزن الجزيئى	سيتوكروم c (الإنسان)	ريبونيوكليز (البقر)
ألآنين	٦	١٢
أرجنين	٢	٤
اسباراجين	٥	١٠
حمض اسبارتيك	٣	٥
سستئين	٢	٨
جلوتامين	٢	٧
حمض جلوتاميك	٨	٥
جليسين	١٣	٣
هستيدين	٣	٤
أيسوليوسين	٨	٣
ليوسين	٦	٢
لايسين	١٨	١٠
مثيونين	٣	٤
فينايل ألآنين	٣	٣
برولين	٤	٤
سيرين	٢	١٥
ثريونين	٧	١٠
تربتوفان	١	—
تيروزين	٥	٦
ڤالين	٣	٩
المجموع الكلى	١٠٤	١٢٤

لبروتين سيتوكروم c وبروتين ريبونيوكلييز. ومن الملاحظ أنه بأختلاف نوعى البروتينات فى الوظيفة فإنهما يختلفان أيضا فى العدد النسبى لكل نوع من الأحماض الأمينية. ونادراً ما توجد الأحماض الأمينية العشرين بكميات متساوية فى البروتينات، فبعض الأحماض الأمينية قد تتكرر مرة واحدة فى الجزئ والبعض الآخر قد يوجد بأعداد كبيرة. بالإضافة إلى ذلك فإن بعض البروتينات قد لايدخل فى تركيبها واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية العشرين.

البروتينات تحتوى على تتابع مميز من الأحماض الأمينية

تمكن فريدريك سانجر F.Sanger عام ١٩٥٣ من التعرُّف على تتابع الأحماض الأمينية لعديد الببتيد المسمى أنسولين، وكما هو معروف فإن الإنسولين عبارة عن هورمون (شكل ٦ ـ ١٣). ويعتبر هذا الإنجاز علامة فاصلة وواضحة فى الكيمياء



شكل ٦ ـ ١٣

تتابع الأحماض الأمينية فى أنسولين البقر

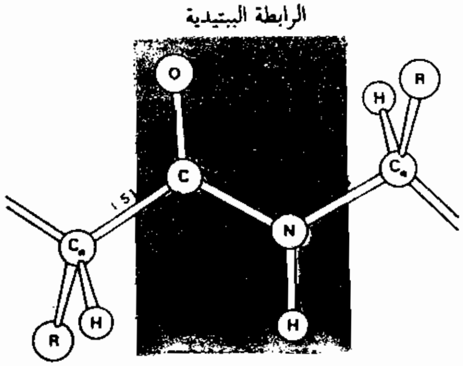
الحيوية لأنه أظهر ولأول مرة بأن لجزئ البروتين تتابع دقيق من الأحماض الأمينية. ولقد حفز هذا الإنجاز علماء آخرين لدراسة تتابع الأحماض الأمينية لعدد آخر من البروتينات، وبالفعل أصبح تتابع الأحماض الأمينية لمئات البروتينات معروفاً فى الوقت الحالى، حيث إتضح أن لكل بروتين من هذه البروتينات تتابعاً دقيقا ومتميزاً من الأحماض الأمينية. كما أوضحت الدراسات التى أجريت فى نهاية الخمسينات وبداية الستينات بأن تتابع الأحماض الأمينية فى بروتين ما يتحدد وراثيا بواسطة الجينات، حيث عرف فيما بعد أن تتابع النيوكلوتيدات الموجودة فى DNA هى التى تقرر التتابع المتتام للنيوكليوتيدات فى

RNA والتى بدورها تقرر تتابع الأحماض الأمينية فى جزئ البروتين. وترجع أهمية معرفة تتابع الأحماض الأمينية فى البروتينات إلى (١) توضيح الأساس الجزيئى لفعالية البروتين الحيوية (٢) معرفة تتابع الأحماض الأمينية والبناء الفراغى ثلاثى الأبعاد للعديد من البروتينات يساعد فى الكشف عن القواعد الأساسية التى تتحكم فى إنطواء سلاسل عديد الببتيد، ومن ثم يمكن استنباط البناء الفراغى ثلاثى الأبعاد للبروتينات من بيانات تتابع الأحماض الأمينية (٣) والتغير فى تتابع الأحماض الأمينية قد يؤدى إلى حدوث قصور فى الوظيفة البيولوجية للبروتين أو مرض معين، فمثلا مرضى أنيميا الخلايا المنجليه sickle cell anemia ينتج عن تغيير تتابع حمض أميني واحد فى بروتين الهيموجلوبين. وبناءاً على ذلك فإن معرفة تتابع الأحماض الأمينية يُمثل أحد الأسس التى يُبنى عليها علم الأمراض الجزيئية molecular diseases .

الهيئة البنائية لسلاسل عديد الببتيد

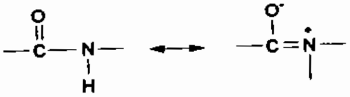
رأينا فى الجزء السابق كيف تُشكّل الروابط الببتيدية البناء التساهمى أو الأولى للبروتين، مع ذلك فإن الفهم الكامل لوظائف البروتينات يتطلب معرفة ترتيب سلاسل عديد الببتيد فى أبعاد ثلاثة. فتتميز البروتينات الطبيعية بأن لها بناءاً فراغيا فى ثلاثة أبعاد، فالشكل العشوائى غير المنتظم لسلسة عديد الببتيد يؤدى إلى فقدان البروتين لفعاليته البيولوجية، وهنالك علاقة وثيقة جداً بين الهيئة البنائية ووظيفة البروتين. ويُقصد بالهيئة البنائية con- formation فى هذا المجال ـ ترتيب الذرات فى الفراغ فى ثلاثة أبعاد.

أوضحت الدراسات التى قام بها العالمان لينس بولنج Linus Pauling وروبرت كورى Robert Corey باستخدام الأشعة السينية على الببتيدات الثنائية والثلاثية أن الوحدة الببتيدية تكون متماسكة ومستوية، كما أن ذره الهيدروجين على النتروجين توجد دائما فى الوضع المخالف trans بالنسبة للأكسجين (شكل ٦ ـ ١٤). وجد أيضا أن حريه الدوران حول الرابطة بين ذرة الكربون الكربونيلية وذره النتروجين تكون مقيده لاحتواء هذه الرابطة على بعض خصائص الرابطة المزدوجة (شكل ٦ ـ ١٥). بالمقابل فإن



شكل ٦ ـ ١٤

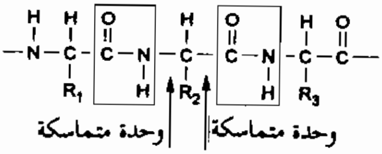
المجموعة الببتيدية هى وحدة متماسكة مستوية. طول الروابط موضحة بالشكل بوحدات الانجستروم (واحد أنجستروم = ١٠$^{-١٠}$ متر).



شكل ٦ ـ ١٥

مجموعة الببتيد تكون مستويه لأن الرابطة بين ذرة الكربون وذرة النتروجين تحتوى على بعض خصائص الرابطة المزودجة

الرابطة تكون فردية بين ذرة الكربون ألفا وذرة الكربون الكربونيلية، كذلك تكون الرابطة فردية بين ذرة الكربون الفا وذره النتروجين. ويترتب على ذلك وجود درجة كبيرة من حرية الدوارن حول هاتين الرابطتين فى كلا طرفى الوحدة الببتيدية (شكل ٦ ـ ١٦).



حرية الدوران تكون حول هاتين الرابطتين

شكل ٦ ـ ١٦

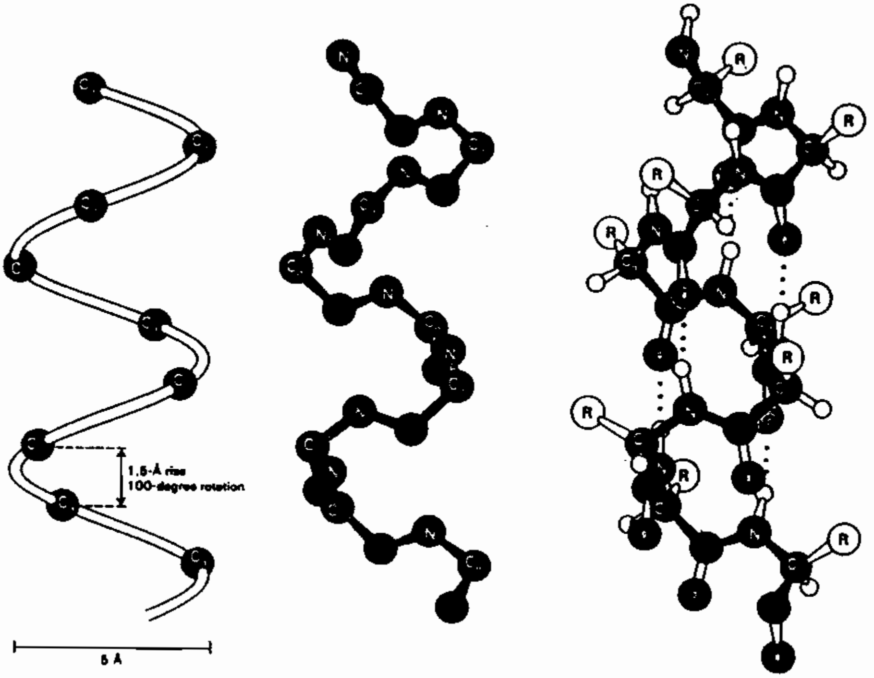
توجد حرية دوران كبيرة حول الروابط التى تربط المجاميع الببتيدية بذرة الكربون الفا

التراكيب الدورية المنتظمة : الشكل الحلزونى ـ ألفا والصفيحة المنطوية ـ بيتا

أوضح بولنج وكورى عام ١٩٥١ باستخدام النماذج الجزيئية أن سلسلة عديد الببتيد يمكن أن توجد فى تركيب منتظم الذى يأخذ الشكل الحلزونى الفا α-helix أو الصفائح المنطوية ـ بيتا β-Pleated sheet. بعد ذلك بست سنوات أمكن إثبات أن الشكل الحلزونى الفا يوجد فى عدد كبير من البروتينات الطبيعية. والشكل الحلزونى ـ ألفا هو بناء شبه عصوى حيث تلتف السلسلة حول نفسها وتُمثّل سلسلة عديد الببتيد الرئيسية (العمود الفقرى) الجزء الداخلى، بينما تمتد المجاميع الطرفية ـ R بعيداً عن محور الحلزون ويوجد هنالك ما معدّلة ٣,٦ حمض أمينى فى كل دورة للشكل الحلزونى ألفا (شكل ٦ ـ ١٧). وتقوم الروابط الهيدروجينية بين مجاميع NH و CO الموجودة فى السلسلة الرئيسية على إضفاء الإستقرار للشكل الحلزونى ـ الفا، حيث ترتبط CO فى كل حمض أمينى بواسطة رابطة هيدروجينية بالمجموعة NH للحامض الأمينى الذى ينفصل عنه بثلاثه وحدات حمض أمينى.

هنالك تباين كبير فى محتوى الشكل الحلزونى ـ ألفا للبروتينات التى لها تركيب ذو بعد ثلاثى معلوم. فمثلا يكون التركيب الرئيسى لبعض البروتينات مثل ميوجلوبين وهيموجلوبين من الشكل الحلزونى ـ ألفا، بالمقابل لا تحتوى بروتينات أخرى مثل إنزيم الهضم كيموتريبسين على الشكل الحلزونى ـ ألفا. وفى بعض الأحيان قد يلتف إثنين أو أكثر من الخيوط الحلزونية مكونه حلزون ـ ألفا مضاعف الذى يوجد فى بروتينات مثل كيراتين الفا وهو بروتين الشعر والصوف والاظافر، والكولاجين (شكل ٦ ـ ١٨) الذى يوجد فى الانسجة الضامة، والميوسين والتريومايوسين الموجودان فى العضلات.

فى نفس العام أى عام ١٩٥١ اكتشف نفس العالمان تركيب دورى آخر أُطلق عليه إسم الصفيحة المنطوية ـ بيتا (استعمل الإسم بيتا لأنه التركيب الثانى من ناحية الترتيب الذى اكتشفه العالمان، حيث كان الشكل الحلزونى ـ ألفا هو الأول فى الترتيب).



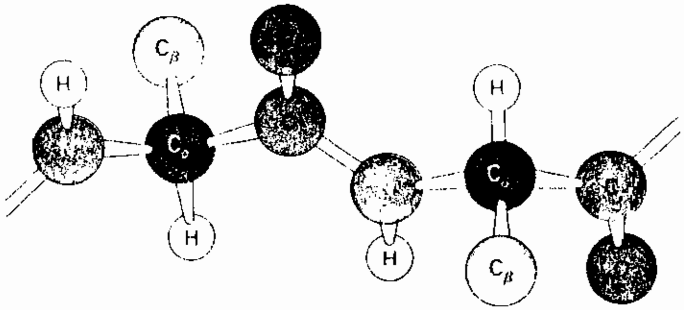
شكل ٦ ـ ١٧

نموذج للشكل الحلزونى ـ ألفا (أ) يبين ذره الكربون ـ الفا فى الخيط الحلزونى، (ب) يمثل العمود الفقرى للسلسلة الببتيدية المتكون من النتروجين (N) وذره الكربون الفا (Cα) وذره الكربون الكربونيلية (C). (جـ) الشكل الحلزونى الكامل ويلاحظ فيه الروابط الهيدروجينتية بين مجموعات NH و CO والتى تعمل على استقرار الشكل الحلزونى.

تختلف الصفيحة المنطوية بيتا كثيرا عن الشكل الحلزونى ـ ألفا فى أن سلسلة عديد الببتيد فى الأول تكون ممتده (شكل ٦ ـ ١٩) بينما تكون فى الثانى شكل حلزونى، فتكون المسافة بين محورى حمضين أمينين متجاورين ٣,٥ أنجستروم بالمقابل تكون هذه

شكل ٦ـ ١٨

كولاجين عباره عن حلزون ثلاثى يتألف من التفاف ثلاثة سلاسل من عديد الببتيد.

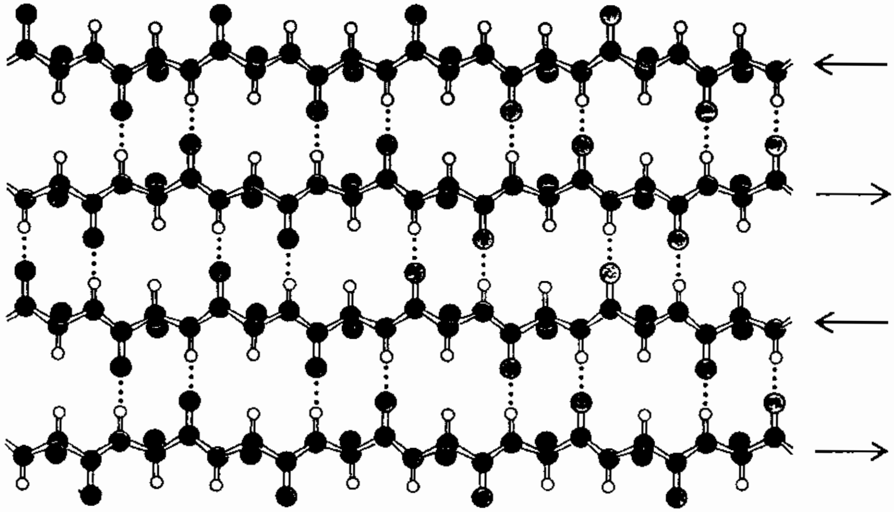


شكل ٦ ـ ١٩

تركيب ببتيد ثنائى فى الصفيحة المنطوية بيتا ـ تكون سلسلة عديد الببتيد ممتده بصورة شبه كاملة.

المسافة ١,٥ أنجستروم فى الشكل الحلزونى ـ ألفا. وهناك فرق أخر وهو أن إستقرار الصفيحة المنطوية ـ بيتا تتم بواسطة الروابط الهيدروجينية بين مجاميع NH و CO فى السلاسل الببتيديه المختلفة، بينما تكون هذه الروابط فى نفس السلسلة فى الشكل

الحلزونى ـ الفا. ويكون سريان الخيوط المتجاوره فى الصفيحة المنطوية ـ بيتا إماً فى نفس الإتجاه (صفائح بيتا غير المتوازيه) أو يكون السريان فى اتجاه متضاد (صفائح ـ بيتا غير المتوازيه). فمثلا فبريون الحرير silk fibroin وهى مادة بروتينيه تُشكّل العنصر الأُساسى فى الحرير الطبيعى تتكون عادة من صفائح بيتا غير المتوازية المتراكمة فوق بعضها (شكل ٦ ـ ٢٠). وهنالك العديد من البروتينات التى تتكون من إثنين إلى خمسة خيوط من الصفائح المنطوية بيتا التى تكون متوازية أو غير متوازية.



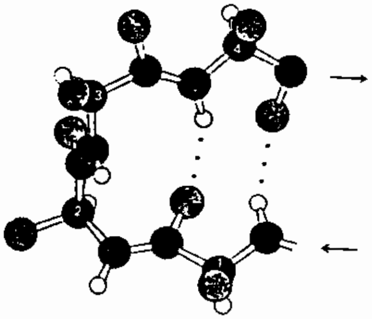
شكل ٦ ـ ٢٠

الصفيحة المنطوية بيتا غير المتوازية فى فبريون الحرير ـ تجرى الخيوط المتجاوره فى إتجاهات متضاده وتعمل الروابط الهيدروجينية بين مجاميع NH و CO للخيوط المتجاوره على استقرار هذا التركيب.

عكس إتجاه سلاسل عديد الببتيد بواسطة الدوران ـ بيتا يُؤدى إلى تكوين بروتينات كُرَّيه

بينما تؤدى حرية الدوران حول ذره الكربون ألفا فى سلسلة عديد الببتيد إلى تكوين الحلزون ـ الفا والصفائح المنطوية ـ بيتا التى تجعل للبروتين هيئة ليفية، فإن الإنطواءات الإضافية الأخرى التى تؤدى إلى عكس إتجاه سلسلة عديد الببتيد مع حدوث تأثير متبادل

بين المجموعات الكيميائية التى تنفصل عن بعضها بمسافات كبيره تؤدى إلى تكوين بروتين مدمج (كرٌى) globular Protein . والدراسات التى إجريت على التركيب ثلاثى الأبعاد لعدد كبير من البروتينات أوضحت أن إنعكاس إتجاه سلسلة عديد الببتيد يتم بواسطة تغيير طارئ على السلسلة يسمى الدوران ـ بيتا β - turn (شكل ٦ ـ ٢١).



شكل ٦ ـ ٢١

الدوران بيتا β-turn مجموعه CO للحمض الأمينى رقم واحد فى الببتيد الرباعى الموضح ترتبط برابطة هيدروجينية مع مجموعة NH فى الحمض الأمينى رقم أربعة.

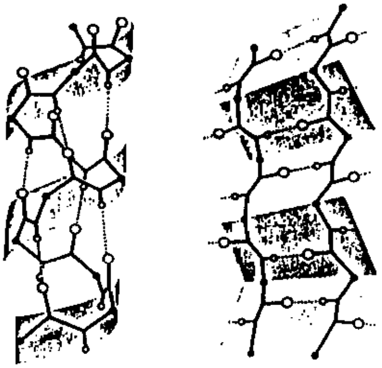
فى البروتينات المدمجة الكرٌيه فإن المجموعات الطرفية -R غير القطبية للأحماض الأمينية فى سلسلة عديد الببتيد توجد فى المناطق الداخلية من الجزئ، بينما توجد المجموعات الطرفية -R القطبية على السطح الخارجى للجزئ وغالبا ما تكون هذه المجموعات مرتبطة بروابط هيدروجينية بجزيئات الماء وذلك فى الأوساط المائية. وسلاسل عديد اليببتيد فى هذه البروتينات تختلف فى درجة إحتوائها على الحلزون ـ ألفا وبعضها قد يحتوى على الصفائح المنطوية ـ بيتا.

مستويات التركيب فى بناء البروتين

تختلف البروتينات فى بنائها الكيميائى تبعا للاعتبارات التالية : (١) عدد ونوع الأحماض الأمينية وتتابعها فى سلاسل عديد الببتيد (٢) التوزيع الفراغى للذرات والمجموعات بالنسبة لبعضها فى السلسلة (٣) الشكل والبناء المجسم ثلاثى الأبعاد لجزئ البروتين (٤) إلتصاق جزيئات البروتين ببعضها مكونه تجمعات ذات وزن جزيئى مرتفع.

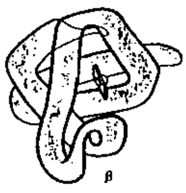
لذلك فإنه يمكن النظر إلى البناء الكيميائي للبروتين من خلال أربعة مستويات بناء (شكل ٦ ـ ٢٢) هي: البناء الأولى primary structure ويشير إلى تتابع الأحماض

البناء الأولى Primary Structure (تتابع الأحماض الأمينية فى سلسلة البروتين)

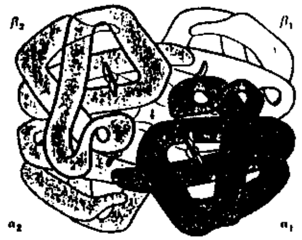


الصفائح المنطوية ـ بيتا   الحلزون ـ الفا

البناء الثانوى Secondary Structure



البناء الثالثى Tertiary Structure
سلسلة بروتين كاملة (السلسلة بيتا فى الهيموجلوبين)



البناء الرباعى Quaternary Structure
أربع سلاسل بروتينية في الهيموجلوبين تتجمع مع بعضها مكونه بروتين متعدد الوحدات.

شكل ٦ ـ ٢٢
مستويات البناء فى البروتين

الأمينية وارتباطها ببعضها البعض بواسطة الروابط الببتيدية وكذلك مواضع الروابط ثنائية الكبريتيد إن وجدت، ويترتب على ذلك بأن البناء الأولى للبروتين هو وصف كامل للارتباطات التساهميه. البناء الثانوى secondary structure للبروتين يشير إلى العلاقة الفراغية بين وحدات الأحماض الأمينية القريبه من بعضها فى التتابع الخطى، بعض هذه العلاقات الفراغية تكون من النوع المنتظم والتى تؤدى إلى تكوين بناء دورى كما فى نموذج الحلزون ـ الفا ونموذج الصفائح المنطوية. البناء الثالثى tretiary structure يشير إلى العلاقة الفراغية بين بواقى الأحماض الأمينية التى تنفصل عن بعضها بمسافات كبيره فى سلسلة عديد الببتيد، فثنى وطى سلسلة عديد الببتيد يؤدى إلى تكوين بناء مدمج. ويساعد على إستقرار هذا البناء قوى تجاذب بين المجموعات الطرفية فى السلسلة والتى تشمل الجسور الأيونية كالتى توجد بين مجموعة كربوكسيل من وحده أسبارتات ومجموعة أمينو فى وحدة أرجنين، والفعل المتبادل بين المجموعات الكارهه للماء والروابط الهيدروجينية. البروتينات المحتويه على أكثر من سلسلة عديد ببتيد واحدة تحتوى على مستوى آخر من التنظيم البنائى والذى يطلق عليه البناء الرباعى quarternary structure. يشير هذا البناء إلى كيفية إرتباط هذه السلاسل مع بعضها البعض، ويطلق على كل سلسلة عديد الببتيد فى البناء الرباعى بالوحدة الفرعية subunit، كما تعمل الروابط غير التساهمية أيضا على إستقرار البناء الرباعى.

البروتينات يمكن تصنيفها إعتماداً على الشكل أو مستوى البناء

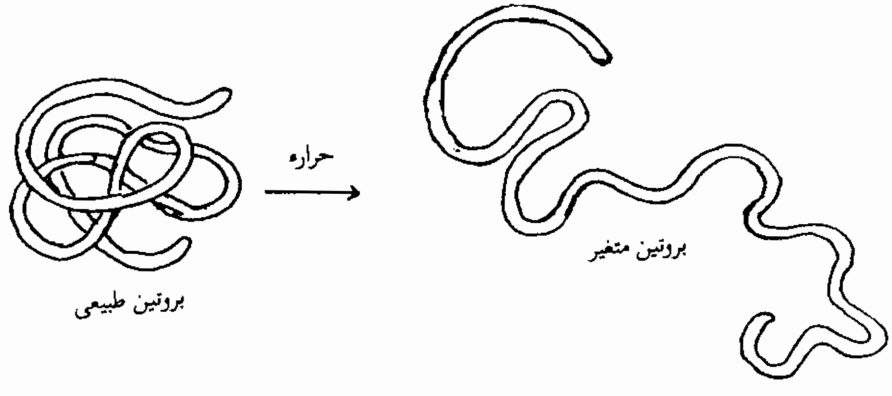
بناء على شكل أو مستوى البناء يمكن وضع البروتينات فى قسمين رئيسيين هما : البروتينات الليفية fibrous proteins والبروتينات الكريه globular proteins. وسلاسل عديد الببتيد فى البروتينات الليفية تكون فى هيئة الحلزون ـ ألفا أو الصفائح المنطوية ـ بيتا، وبذلك فإن سلاسل عديد الببتيد تكون منفرطة فى صورة ليفية أو صفائح وغالبا ما يكون لهذه البروتينات دوراً تركيباً مثل كولاجين الذى يوجد فى الشعر والجلد والأظافر والريش والمواد القرنيه. وهذه البروتينات لا تذوب فى الماء وفى محاليل الأملاح المخففة.

والبروتينات الكريه هى التى تتألف من سلاسل عديد ببتيد مُدْمجه وتأخذ شكل

كرِّى أو قطع ناقص وهى بذلك تحتوى على البناء الثالثى أو الرباعى ويكون لهذه البروتينات نشاط حركى كالدور الذى تقوم به الإنزيمات أو تقوم بعملية نقل الجزيئات الصغيرة مثل الالبيومين والهيموجلوبين. والجزء الأكبر من بروتينات الأنظمة الحية هى بروتينات كرِّيه والتى تذوب فى الأنظمة المائية وتكون لها نفاذية ملحوظة.

تغير طبيعة البروتين الأصلية (الدنتره)

البروتين فى الأنظمة الحية غالبا ما يكون له بناء مجسم ثلاثى الأبعاد والذى يشار إليه بالبناء الطبيعى. وغالبا ما ترتبط الوظيفة البيولوجية للبروتين بهذا البناء المجسم بما فيه من إنثناء وطى والتفاف. وهنالك عوامل عديدة تُفسد هذا الترتيب الخاص منها التسخين، إضافة حامض قوى أو قاعده قوية أو كحول أو يوريا، وأحيانا يحدث الإفساد بالأشعة فوق البنفسجية أو الأشعة السينية. فتؤدى هذه العوامل إلى إبطال التأثيرات المتبادلة والإرتباطات غير التساهمية وتتحول بذلك الهيئة البنائية للبروتين من الحالة الطبيعية إلى بناء ذى التفافات عشوائيه (شكل ٦ ــ ٢٣). وهذا الافساد والذى يشار إليه بتغير طبيعة البروتين



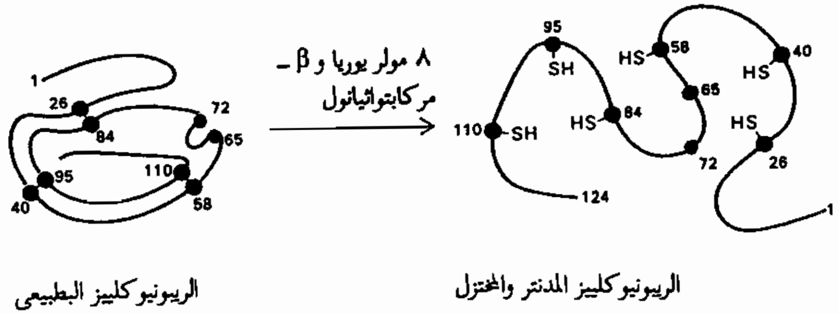
شكل ٦ ـ ٢٣

تغير الطبيعة الأصلية للبروتين (الدنتره) وتحويله إلى شكل عشوائى غير منتظم. هذا التغير يكون مصحوبا بتفكيك الإرتباطات غير التساهمية.

الأصلية أو الدنتره denaturation يصاحبه هدم البناء الثانوى أو الثالثى أو البناء الرباعى للبروتين. وقد يكون تغيير طبيعة البروتين الأصلية عكسياً أى أنه يمكن للبروتين أن يعود ثانيه إلى حالته الطبيعية بإزالة العامل المؤثر، أو قد يكون هذا التفاعل غير عكسى فلا يعود البروتين إلى بنائه الأصلى.

تتابع الأحماض الأمينية يحدد التركيب ثلاثى الأبعاد

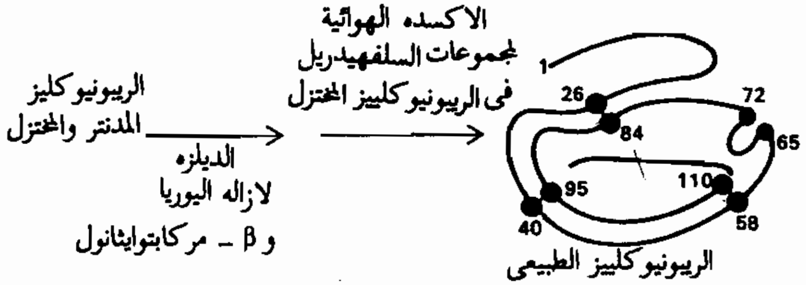
كان لنتائج أبحاث Christian Anfinsen على انزيم الريبونيوكلييز ribonuclease (وهو الانزيم الذى يفكك الحامض النووى RNA) الأثر الكبير فى التعرف على العلاقة بين تتابع الأحماض الأمينية لبروتين ما وهيئته التركيبيه. يتكون الريبونيوكليز من سلسلة عديد ببتيد واحدة ويحتوى على ١٢٤ حمض أمينى واربع روابط ثنائية الكبريتيد disulfide bonds . وعندما تم معاملة الريبونيوكليز بواسطة عامل دنتره مثل اليوريا (٨ مولر) وبيتا ـ مركابتو ايثانول كعامل مختزل الذى يفكك الروابط ثنائية الكبريتيد، فإن سلسلة عديد الببتيد للريبونيوكليز تتحول من الهيئة الطبيعية إلى هيئة ذى التفاف عشوائى ومختزله (اختزال الروابط ثنائية الكبريتيد)، كما يوضح ذلك التغير فى اللزوجة وطيف الدوران الضوئى. والانزيم فى الهيئة الملتفة عشوائيا والمختزله يكون مجرد من أى نشاط انزيمى، بمعنى آخر فإن الريبونيوكليز قد تدنتر بهذه المعاملة (شكل ٦ ـ ٢٤).



شكل ٦ ـ ٢٤

اختزال ودنتره الريبونيوكلييز

لاحظ Anfinsen أيضا أن إزالة اليوريا وبيتا ـ مركابتوايثانول بالديلزه dialysis تؤدى إلى استرجاع النشاط الانزيمى ولكن ببطء. وأدرك عندها أن مجاميع السلفيهيدريل فى الانزيم المدنتر تتأكسد بالهواء وبالتالى يعاد انطواء الانزيم ويستعيد هيئته الفعّالة. وأوضحت دراسات لاحقة فيما بعد أنه بالامكان استرجاع كامل للنشاط الانزيمى الأصلى إذا تمت اكسدة مجاميع السلفهيدريل تحت ظروف مناسبة (شكل ٦ ـ ٢٥). كما لوحظ

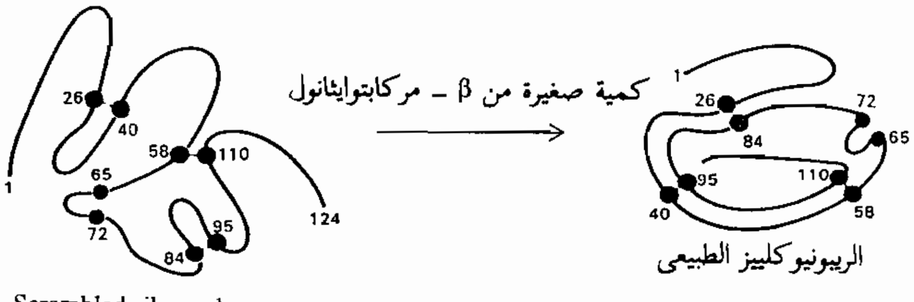


شكل ٦ ـ ٢٥
ازالة الدنترة renaturation للريبونيوكليز

أن الصفات الطبيعية والكيميائية للانزيم الذى استرجع نشاطه (أى الذى اعيد انطواءه) كانت مشابهه تماما للانزيم الطبيعى. وتوضح هذه التجارب أن المعلومات اللازمة لتحديد التركيب المعقد ثلاثى الأبعاد للريبونيوكلييز تكون موجودة فى تتابع الأحماض الأمينية لهذا الإنزيم. الدرسات التى اجريت بعد ذلك على بروتينات أخرى اكدت عموميه هذه القاعدة التى تمثل أحد المبادئ الاساسية فى البيولوجيا الجزيئية، أى أن التتابع يحدد الهيئة التركيبية.

تم الحصول على نتائج مختلفة تماما عن المذكورة أعلاه عندما اعيدت اكسده الريبونيوكلييز المختزل وهو لازال موجوداً فى محلول ٨ مولر يوريا، بعدها أجريت عمليه ديلزه للمستحضر لازاله اليوريا. ووجد أنه نتيجة لاعادة اكسدة الريبونيوكلييز بهذه الطريقة بأنه يحتوى على ١ ٪ فقط من النشاط الانزيمى للبروتين الطبيعى. والسؤال الذى طرح نفسه فى حينها، لماذا اختلفت نتائج هذه التجربة عن التجربة التى اعيد فيها اكسده الريبونيوكلييز فى غياب اليوريا؟. إن السبب فى ذلك يرجع إلى تكوين روابط ثنائية

الكبريتيد خاطئة عندما اعيد اكسده الهيئة الملتفه عشوائيا والمختزله فى وجود اليوريا. فهنالك ١٠٥ طريقة لربط (ازدواج) ٨ جزيئات سستئين لتكوين أربعة روابط ثنائية الكبريتيد: وواحدة فقط من هذه الاتحادات تؤدى إلى تكوين الانزيم النشط، أما الازدواجات الـ ١٠٤ الأخرى فقد اطلق عليها مجازاً scrambled ribonuclease. ووجد Anfinsen بعد ذلك ان الـ scrambled ribonuclease تتحول إلى الإنزيم النشط الطبيعى بإضافة كمية قليلة من بيتا ـ مركابتوايثانول التى وجد أنها تساعد على إعادة ترتيب الروابط ثنائية الكبريتيد حتى يتم الحصول على التركيب الطبيعى (شكل ٦ ـ ٢٦). ويصاحب تحول هيئة srambled ribonuclease إلى الهيئة الطبيعية انخفاض فى الطاقة الحرة للنظام. ويبدو من ذلك أن الهيئة الطبيعية للريبونيوكلييز هى أكثر التركيبات إستقراراً من ناحية الحركة الحرارية.



شكل ٦ ـ ٢٦

تكوين الريبونيوكلييز الطبيعى من Scrambled ribonuclease فى وجود كمية قليلة من بيتا (β) ـ مركابتوايثانول

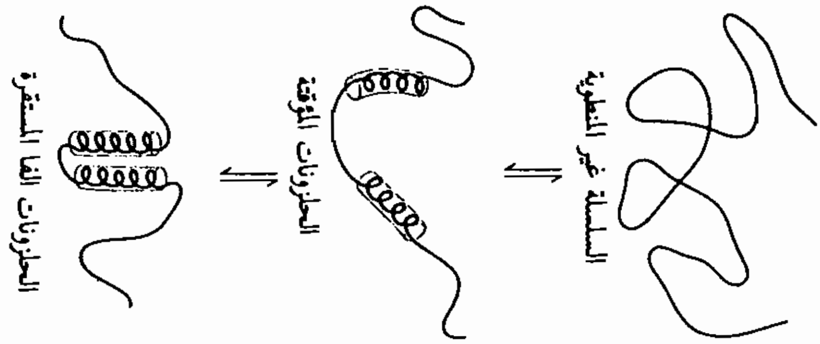
طى البروتينات يتم بواسطة اتحاد الأجزاء الحلزونية ـ الفا والخيطية ـ بيتا

كيف تتحول سلسلة عديد الببتيد غير المنطوية إلى البروتين الكرّى المحتوى على انطواءات عديدة؟. أحد الاحتمالات هو أن سلسلة عديد الببتيد تمر بكل الصور التركيبيه المحتمله فى محاوله للبحث عن أكثر الصور استقراراً من ناحية الطاقة. كم هو الوقت الذى يستغرق فى هذا البحث (الاستكشاف) العشوائى؟. دعنا نأخذ بروتين صغير يحتوى

على ١٠٠ حمض أمينى كمثال، ولنفترض أيضا أن كل حمض أمينى يمكن أن يتواجد فى ثلاثة صور تركيبية مختلفة. بناء على ذلك فإن العدد الكلى للتراكيب الممكنه للبروتين تساوى $٣^{١٠٠}$ والتى تساوى ٥×١٠^{٤٧}. وإذا فرضنا أن الوقت اللازم للتحول من تركيب لآخر يقدر بـ $١٠^{-١٣}$ ثانية، فإن وقت الاستكشاف الكلى اللازم للوصول إلى التركيب الأكثر استقراراً يقدر بـ $٥ \times ١٠^{٤٧} \times ١٠^{-١٣}$ ثانية والذى يساوى ٥×١٠^{٣٤} ثانية أو $١,٦ \times ١٠^{٢٧}$ سنة. لاحظ أن هذا الوقت هو أقل تقدير وذلك لأن لكل حمض أمينى أكثر من ثلاثة صور تركيبية، كما أن الوقت اللازم للتحول من صورة تركيبية للبروتين إلى أخرى هو أكثر من $١٠^{-١٣}$ ثانية. ويبدو من ذلك أن زمن طى البروتين يكون طويل جداً إذا تم بالمحاولة العشوائية لكل الصور التركيبية المتاحة لتحديد أى منها يكون أفضل من ناحية الطاقة.

كيف يمكن إذاً طى البروتين خلال عدة ثوانى أو عدة دقائق؟. إن الإجابة على هذا السؤال ليست معروفه بعد، لكن أحد الفرضيات تقترح أن الامتدادات أو الأجزاء الصغيرة للتركيب الثانوى تعمل كوسيط فى عملية الطى. وتبعا لهذه الفرضية، فإن أجزاء صغيرة (تقدر بـ ١٥ حمض أمينى) من سلسلة عديد الببتيد غير المنطوية تتأرجح (تتردد) flicker إلى داخل وخارج هيئة الحلزون ـ الفا الطبيعى والصفيحة ـ بيتا. وهذه التركيبات الموقته تلتقى مع بعضها البعض بواسطة الانتشار مكونة معقد الذى يعمل على زيادة استقراريتها (شكل ٦ ـ ٢٧). مثال ذلك قد يلتقى جزئين حلزون ـ الفا أو خيطين ـ بيتا أو شكل حلزونى ـ الفا مع خيط ـ بيتا. وهذه المعقدات الفا ـ الفا ($\alpha\alpha$) وبيتا ـ بيتا ($\beta\beta$) أو الفا ـ بيتا ($\alpha\beta$) والتى تعرف بوحدات الطى folding units تعمل كانوية لزيادة استقرار العناصر المترددة الأخرى فى التركيب الثانوى. وقد تم تدعيم هذا النموذج بادلة تجريبية متعددة.

أولا: للأحماض الأمينية المكونه لسلسلة عديد الببتيد دور كبير فى تحديد التركيب الثانوى للبروتين، فتكوين الحلزون ـ الفا يدعم بواسطة بواقى الأحماض الأمينية جلوتامات ومثيونين وألآنين وليوسين، بينما تكوين الصفائح ـ بيتا يعزز بواسطة بواقى الأحماض الأمينية فالين وأيسو ليوسين والتيروزين.



شكل ٦ ـ ٢٧

الخطوات المقترحة فى عملية طى البروتين. جزئين من سلسلة عديد الببتيد غير المنطوية تكونان الشكل الحلزونى الفا بصورة مؤقتة. وهذه الأجزاء الحلزونية الفا تُثبّت (تستقر) بتكوين معقد بين هذين الجزئين.

ثانيا : فإن الانتقال من الهيئة الملتفة عشوائيا إلى هيئة الحزون ـ الفا يتم فى أقل من جزء فى المليون من الثانية، وبالتالى فإن الأجزاء الصغيرة من التركيب الثانوى يمكن أن تتكون بسرعة كبيرة.

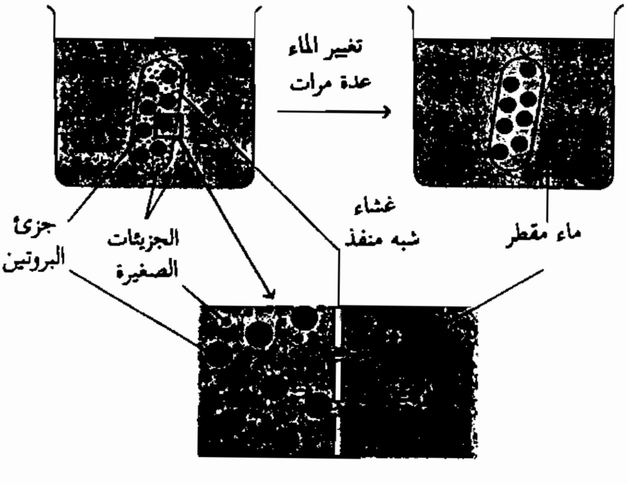
ثالثا : إن وحدات الطى المقترحة (المعقدات αα و ββ و αβ) هى فى الحقيقة عناصر رئيسية فى تركيب البروتين. أن التحدى الذى يواجه البيوكيميائيين الآن هو الكشف والتعرف على التراكيب الوسيطة فى عملية الإنطواء، أى الطرق التى تسلكها سلسلة عديد الببتيد للتحول إلى بروتين ذو مواصفات معينة ووظيفة محدده.

يمكن تنقية البروتينات بواسطة تقنيات مختلفة

تحتوى الخلايا الحية على مئات إن لم يكن آلاف من أنواع البروتينات المختلفة. ويعتبر فصل وتنقية بروتين ما أحد الخطوات الأساسية فى اتجاه التعرف على تركيب وآلية (ميكانيكية) عمل هذا البروتين. وقد تم حتى الآن فصل وتنقيه عدة آلاف من

البروتينات المختلفة فى صورة نقية. وبالامكان فصل البروتينات عن بعضها البعض وعن الجزيئات البيولوجية الأخرى على أساس الحجم والذوبانيه solubility والشحنه والفه الارتباط المتخصص. ولتنقيه بروتين ما، عادة ما يتم اختبار عدة طرق، ويتم تقييم كفاءة كل طريقة باختبار خاصية معينة للبروتين المراد تنقيته. فالاختبار المستخدم لانزيم ما يعتمد على نشاطه الحفزى المتخصص. كما تقدر كمية البروتين الكلية فى المستحضر حتى يمكن تقييم درجة التنقية المتحصل عليها فى خطوه ما اثناء الفصل.

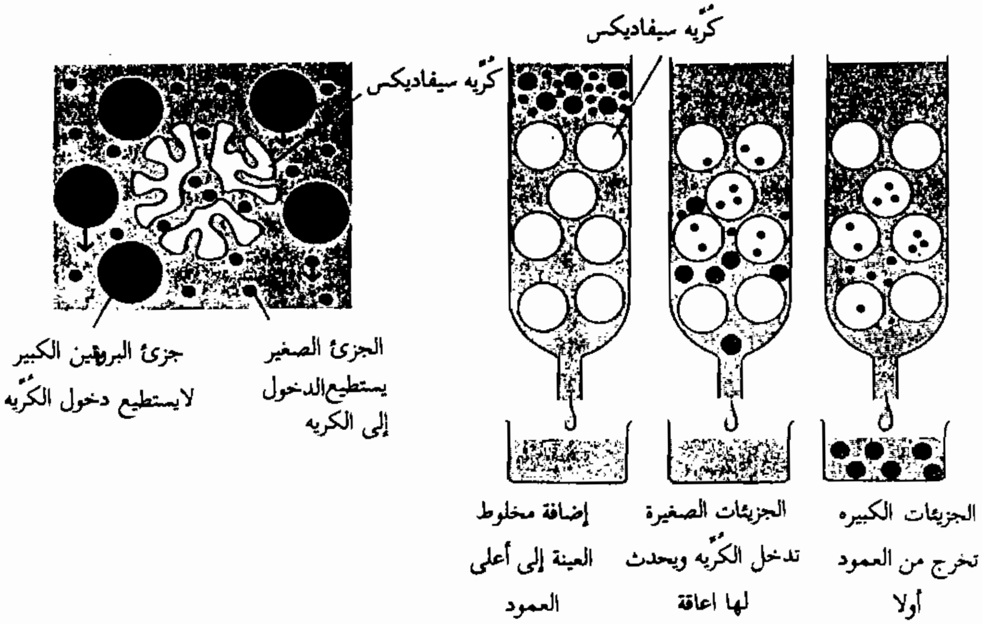
بالامكان فصل البروتينات عن الجزيئات الصغيرة بواسطة الديلزه dialysis خلال غشاء شبه منفذ (شكل ٦ ـ ٢٨). فالجزيئات التى تكون كتلتها فى حدود ١٥ كيلو



شكل ٦ ـ ٢٨

فصل الجزيئات على أساس الحجم بواسطة الديلزه. الغشاء شبه منفذ لكيس الديلزه يسمح بعبور الجزيئات المذابة الصغيرة مثل كلوريد الصوديوم والجلوكوز، بينما لا يسمح بمرور الجزيئات الكبيرة مثل البروتين. والجزيئات الصغيرة تتحرك من داخل كيس الديلزه إلى الخارج بواسطة الانتشار. وبتغيير الماء خارج كيس الديلزه عدة مرات فانه يمكن خفض تركيز الجزيئات الصغيرة بداخل الكيس إلى كمية صغيرة جداً

دالتون تحجز داخل كيس الديلزه، بينما الجزيئات الصغيرة والأيونات تمر خلال مسام (ثقوب) غشاء الديلزه إلى الخارج. وبالإمكان فصل البروتينات أيضا على أساس الحجم باستخدام تقنيه كروماتوجرافى الترشيح بالجيل gel - filteration chromagraphy (شكل ٦ ـ ٢٩). فتوضع العينة المراد فصل مكوناتها على الجزء العلوى لعمود فصل



شكل ٦ ـ ٢٩

فصل الجزيئات على أساس الحجم بواسطة كروماتوجرافى الترشيح بالجيل. يُمرّر مخلوط الجزيئات على عمود يحتوى على كُرّيات سيفاديكس ذات مسام دقيقة. الجزيئات الصغيرة تستطيع المرور إلى داخل الكريات ولذلك يحدث لها اعاقة وتتأخر فى معدّل حركتها عن الجزيئات الكبيره التى لا تدخل إلى الكريات.

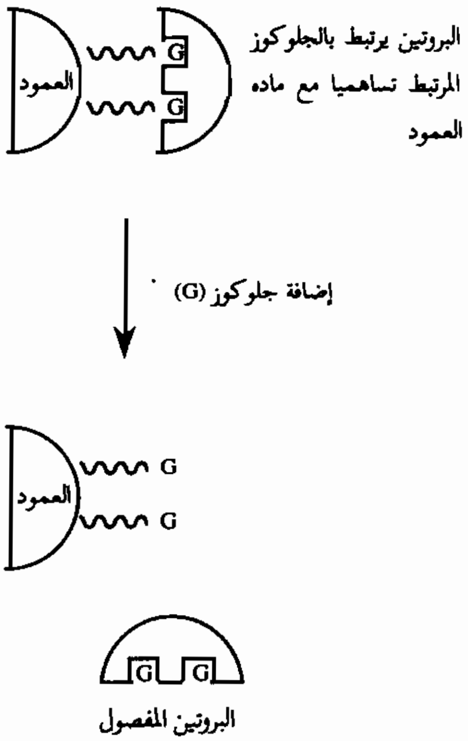
يحتوى على مبلمر كربوهيدراتى غير ذائب ولكنه على درجة عاليه من التميه hydrat-ed، ويوجد فى صوره كُرّيات ذات قطر ١, مم. وهناك عدة مستحضرات تجارية تستعمل لهذا الغرض منها السيفا ديكس Sephadex . تتمكن الجزيئات الصغيرة من دخول هذه الكُرّيات، بينما لا تتمكن الجزيئات الكبيره من ذلك، وينتج عن ذلك أن

تتوزع الجزيئات الصغيرة فى كل من المحلول المائى داخل هذه الكُرّيات والمحلول المائى الموجود بين هذه الكُرّيات، بينما تتواجد الجزيئات الكبيره فقط فى المحلول الموجود ما بين هذه الكُرّيات. ويؤدى ذلك أن تتدفق (تتحرك) الجزيئات الكبيره بسرعة خلال عمود الفصل وتغادره قبل الجزيئات الصغيرة.

يستعمل كروماتوجرافى التبادل الأيونى ion - exchange chromatography لفصل البروتينات على أساس شحنتها الصافية (النهائية) net charge. فإذا كانت الشحنة الصافية لبروتين ما موجبه عند رقم هيدرجينى ٧، فإن هذا البروتين سوف يرتبط بعمود التبادل الأيونى المحتوى على مجموعات كاربوكسيليه، بالمقابل لا يتمكّن البروتين الذى تكون شحنته الصافية سالبة من ذلك. وبالامكان بعد ذلك تحرير البروتين الموجب الشحنه من عمود الفصل بإضافة كلوريد الصوديوم أو أى ملح آخر إلى المحلول المنظم المضاف للعمود. فتتنافس أيونات الصوديوم مع المجاميع الموجبة الشحنة للبروتين على الارتباط بالمبادل الأيونى فى العمود، ويكون نتيجة لذلك أن تغادر البروتينات ذات الكثافة المنخفضة من الشحنات الصافية الموجبة أولا وتتبعها البروتينات ذات الكثافة الأعلى من نفس الشحنات، وهكذا. وتؤثر صافى الشحنة لبروتين ما أيضا على معدّل هجرته فى مجال كهربى، كما يتضح فى تقنيه الهجرة الكهربية (الالكتروتوريسيس electrophoresis). وتعتبر هذه تقنيه من التقنيات المهمة فى فصل البروتينات، فمثلا أمكن فصل أكثر من ألف بروتين مختلف من البروتينات الموجودة فى بكتريا القولون فى تجربه واحدة باستخدام الهجره الكهربائية ثنائية الاتجاه.

من التقنيات المهمة الأخرى المستخدمة لفصل البروتينات هى كروماتوجرافى الألفه affinity chromatography. وفى هذه التقنية يستفاد من الألفة العالية للعديد من البروتينات تجاه بعض المجاميع الكيميائية المتخصصة. فمثلا يمكن تنقية أحد البروتينات النباتية المسمى كونكاڤالين ـ أ (Concanavalin A) بامرار المستحضر الخام الذى يحتوى على هذا البروتين خلال عمود فصل يحتوى على جزيئات جلوكوز مرتبطة تساهميا بماده الأساس فى العمود. يرتبط كونكاڤالين ـ أ بعمود الفصل وذلك لوجود الفه بين البروتين وجزيئات الجلوكوز، بالمقابل لا تدمص البروتينات الأخرى فى المستخصر الخام

بعمود الفصل. ويمكن بعد ذلك الحصول على كونكافالين ـ أ من عمود الفصل بإضافة محلول مركز من الجلوكوز، حيث يقوم الجلوكوز فى المحلول بالاحلال محل جزيئات الجلوكوز المرتبطة بالعمود من مواضع الارتباط بالكونكافالين ـ أ (شكل ٦ ـ ٣٠). وبصورة عامة يمكن استعمال كروماتوجرافى الالفة بشكل فعال لفصل بروتين ما له ألفه عاليه لمجموعه كيميائيه ما ولنفرض أنها (X) بالصور التالية (١) تربط المجموعة X أو أحد مشتقاتها تساهميا بماده الأساس فى العمود (٢) إضافة مخلوط البروتينات إلى هذا العمود، ثم غسل العمود مع محلول منظم لازاله البروتينات غير المرتبطة (٣) الحصول على البروتين المرتبط بعمود الفصل (البروتين المفصول) بإضافة تركيز مرتفع من الصورة الذائبة لـ X.



شكل ٦ ـ ٣٠

كروماتوجرافى الالفه لبروتين كونكافالين ـ أ على عمود يحتوى على وحدات جلوكوز مرتبطة تساهميا مع ماده أساس العمود

الطرق التجريبية لتحديد تتابع الأحماض الأمينية

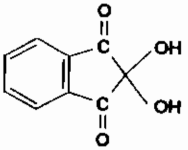
دعنا نتعرف أولا على كيفية تحديد تتابع الأحماض الأمينية فى ببتيد قصير، ولنفترض أن هذا الببتيد يحتوى على ستة أحماض أمينية بالتتابع التالى:

Ala - Gly - Asp - Tyr - Arg - Gly

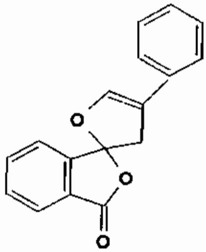
هناك ثلاثة خطوات أساسية للتعرف على تتابع الأحماض الأمينية فى هذا الببتيد :

الخطوة الأولى : تحديد مكونات الببتيد من الأحماض الأمينية

يتم التحليل المائى للببتيد لمكوناته من الأحماض الأمينية بتسخينه مع محلول ٦ عيارى حمض هيدروكلوريك على درجة ١١٠°م لمدة ٢٤ ساعة. تفصل بعد ذلك الأحماض الأمينية من ناتج التحلل المائى hydrolysate بواسطة كروماتوجرافى التبادل الأيونى فى



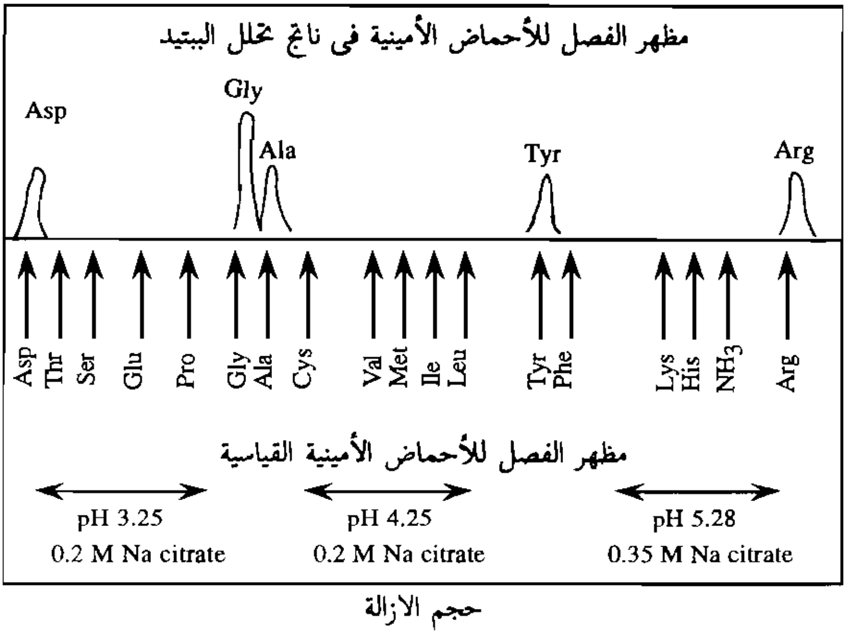
ننهيدرين



فلورى سكامين

عمود فصل معبأ بالبولى ستيارين المسلفن Sulfonated polystyrene. ويكشف عن الأحماض الأمينية المفصولة بواسطة اللون الناتج من تسخينها مع النِنهيدرين ninhydrin: حيث تعطى الأحماض الأمينية ـ ألفا لون أزرق كثيف، بينما تعطى أحماض الايمينو مثل البرولين لون أصفر. وتعتبر هذه التقنيه حساسه جداً حيث أنه بالامكان الكشف عن كميات صغيرة جداً من حمض أمينى ما تقدر بالمايكرجرام. وتتناسب كميه الأحماض الأمينية الموجودة فى المحلول طردياً مع الامتصاص الضوئى. كما يمكن الكشف عن كميات صغيرة جداً من الأحماض الأمينية قد تصل إلى نانوجرام (واحد نانوجرام =

١٠-٩ من الجرام) باستخدام مركب فلورى سكامين fluorescamine ، الذى يتفاعل مع مجموعة الأمينو ـ الفا فى الحمض الأمينى لينتج مركب على درجة عالية من الأشعاع الضوئى. ويمكن التعرف على نوع الحمض الأمينى من حجم الازالة elution volum الخاص به، وهو الحجم اللازم لإزاله (اخراج) الحمض الأمينى من عمود الفصل (شكل ٦ ـ ٣١). ومقارنه السلوك الكروماتوجرافى للعينه (ناتج التحلل الحامضى



شكل ٦ ـ ٣١

الأحماض الأمينية المختلفة فى ناتج تحلل الببتيد يمكن فصلها بواسطة كروماتوجرافى التبادل الأيونى على البولى ستيارين المسلفن (مثل Dewex 50) . يستخدم محاليل منظمة متدرجة بالزيادة فى الرقم الهيدروجينى لازاله الأحماض الأمينية من العمود. الأسبارتات الذى يحتوى على مجموعة طرفية حامضية يخرج أولا، بينما الارجنين الذى يحتوى على مجموعة طرفية قاعدية يخرج فى الآخر.

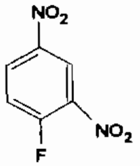
للببتيد) مع خليط قياسى من الأحماض الأمينية يوضح أن الأحماض الأمينية المكونه للببتيد هى:

(Ala و Arg و Asp و Gly_2 و Tyr)

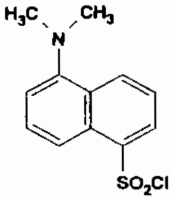
حيث تشير الاقواس إلى محتوى الببتيد من الأحماض الأمينية وليس تتابعها.

الخطوة الثانية : التعرف على الحمض الأمينى فى الطرف الأمينى والطرف الكربوكسيلى

يمكن التعرف على الحمض الأمينى فى الطرف الأمينى لسلسلة البروتين أو الببتيد بتعليم ذلك الحمض الأمينى مع مُركّب الذى يكوّن معه ارتباط تساهمى ثابت (شكل ٦ ـ ٣٢). فمركب فلوروداى نيتروبنزين (FDNB) fluorodinitrobenzene، الذى



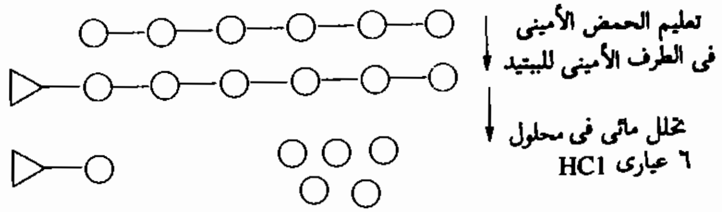
فلورو داى نيتروبنزين

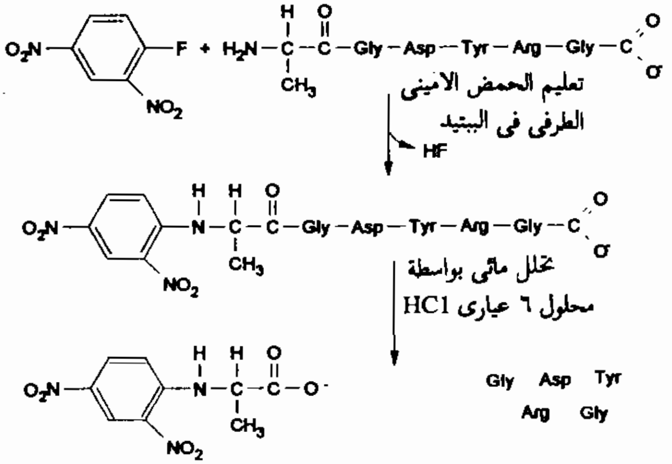


كلوريد الدانسيل

استخدم أولا من قبل العالم سانجر Sanger، يتفاعل مع مجموعه الأمينو الفا - α) NH_2) الخالية من أى شحنة مكونا مشتق داى نيتروفينايل (DNP) dinitrophenyl للببتيد أصفر اللون. والرابطة بين DNP ومجموعه الأمينو الطرفية تكون ثابته تحت الظروف المستخدمه لتحلل الروابط الببتيدية. وبتحلل الببتيد ـ DNP فى محلول ٦ عيارى حمض هيدروكلوريك ينتج مشتق الـ DNP للحمض الأمينى الطرفى، والذى يمكن التعرف عليه من خواصه الكروماتوجرافية، وفى هذا المثال يكون DNP ـ ألآنين.

وفى الوقت الحاضر غالبا ما يستخدم مركب آخر هو كلوريد الدانسيل dansyl chloride للتعرف على الحمض الأمينى فى الطرف الأمينى، فيتفاعل هذا المركب مع مجموعه الأمينو ليكوّن مشتق من السلفوناميد sulfonamide الذى يكون على درجة عالية من الاشعاع الضوئى والثبات. وبالامكان الكشف عن نانو جرامات قليلة من الحمض الأمينى فى الطرف الأمينى فى الببتيد أو البروتين بعد تحلل الروابط الببتيديه فيهما.





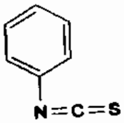
شكل ٦ ـ ٣٢

تحديد نوع باقى الحمض الأمينى فى الطرف الأمينى للببتيد. مركب فلوروداى نيتروبنزين (كاشف سنجر) يستخدم لتعليم الحمض الأمينى الطرفى فى الببتيد، ثم يحلل الببتيد المعلم بواسطة محلول ٦ عيارى HC1. و DNP- حمض أمينى (وهو فى هذا المثال DNP- ألآنين) يتم التعرف عليه من خواصه الكروماتوجرافية.

يمكن أيضا تمييز الحمض الأمينى فى الطرف الكربوكسيلى لسلسلة الببتيد أو البروتين، وفى أحد هذه الطرق يحضن الببتيد أو البروتين مع إنزيم Carboxypeptidase الذى يحلل فقط الرابطة الببتيديه عند نهاية الطرف الكربوكسيلى للسلسلة. وبمعرفه أى من الأحماض الأمينية يتحرر أولا بفعل الانزيم على السلسلة، فإنه يمكن التعرف على الحمض الأمينى فى الطرف الكربوكسيلى.

الخطوة الثالثة : تحديد تتابع الأحماض الأمينية فى الببتيد

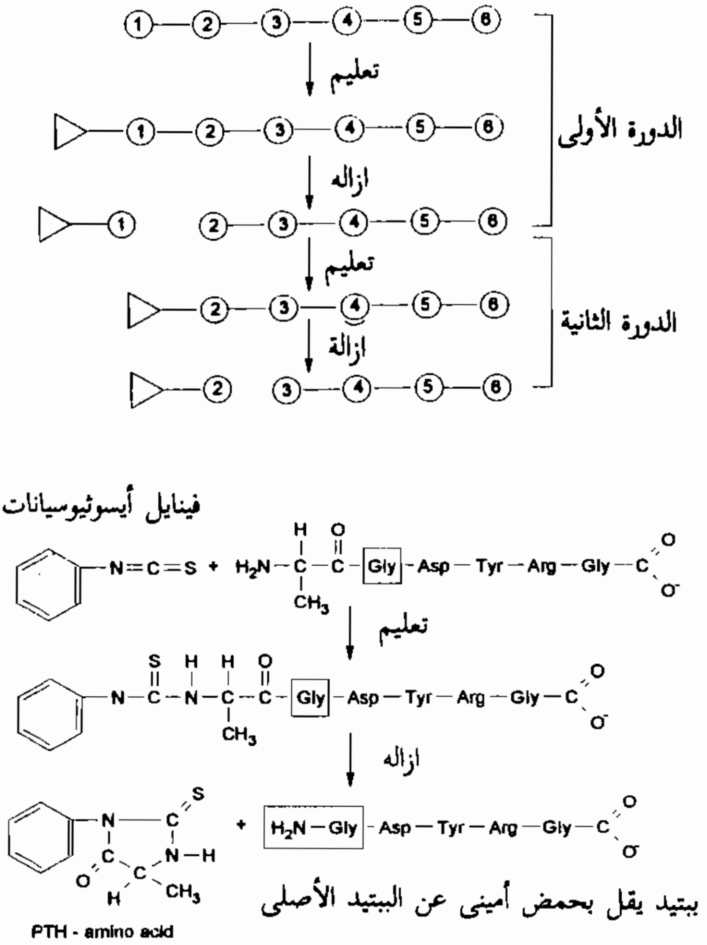
بالرغم من أهمية طريقتى DNP وكلوريد الدانسيل للتعرف على باقى الحمض الأمينى فى الطرف الأمينى فى الببتيدات والبروتينات، إلا أنه لا يمكن استخدامهما بصورة متكرره (أى مره بعد أخرى) على نفس الببتيد أو البروتين لأنهما يتحللان كليه فى الخطوه التى يستخدم فيها محلول حمض الهيدروكلوريك ٦ عيارى. ولقد تمكن بعد ذلك بير ادمان Pehr Edman من اكتشاف طريقة لتعليم الحمض الأمينى فى الطرف



فينايل أيسوثيوسيانات

الأمينى وتفككه من الببتيد بدون التأثير على بقية الأحماض الأمينية الأخرى فى الببتيد. وتعمل هذه الطريقة، أى التفكك بطريقة ادمان Edman degredation ، على إزاله حمض أمينى واحد وبصوره متعاقبه فى كل مرة تعاد فيها العملية من الطرف الأمينى للببتيد (شكل ٦ ـ ٣٣). وفى هذه الطريقة يتفاعل فينايل أيسوثيوسيانات phenyl iso-thiocyanate مع مجموعة الأمينو الطرفية عديمة الشحنة فى الببتيد لينتج مشتق لفينايل ثيوكارباميل Phenylthiocarbomyl . وتحت الظروف الحامضية المعتدله يتم تحرير مشتق حلقى للحمض الأمينى الطرفى تاركا ببتيد سليم يقل بحمض أمينى عن الببتيد الأصلى. والمركب الحلقى المتحرر من الببتيد هو فينايل ثيوهايدانتوين ـ حمض أمينى Phenylthiohydantion - amino acid (أو PTH - amino acid)، والذى يمكن

التفكك بطريقة ادمان



شكل ٦ ـ ٣٣

التفكك بطريقة ادمان. باقى الحمض الأمينى فى الطرف الأمينى والمعلم (PTH ـ ألانين فى الدورة الأولى) يمكن ازالـته بدون تفكك الروابط الببتيديه الأخرى. وعلى ذلك فإن باقى الحمض الأمينى فى الطرف الأمينى فى الببتيد القصير الناتج من الدورة الأولى (Gly - Asp - Tyr - Arg - Gly) يمكن تحديده فى الدورة الثانية. كما أن ثلاثة دورات أخرى من تفكك ادمان تمكننا من المعرفة الكاملة لتتابع الأحماض الأمينية فى الببتيد الأصلى.

التعرف عليه بواسطة طرق الكروماتوجرافى المختلفة. بالإضافة إلى ذلك فإن تركيب الببتيد بعد أن نقص منه حمض أمينى واحد يكون

(Arg , Asp , Gly_2 , Tyr)

والذى يمكن مقارنته بالببتيد الأصلى

(Ala , Arg , Asp , Gly_2 , Tyr)

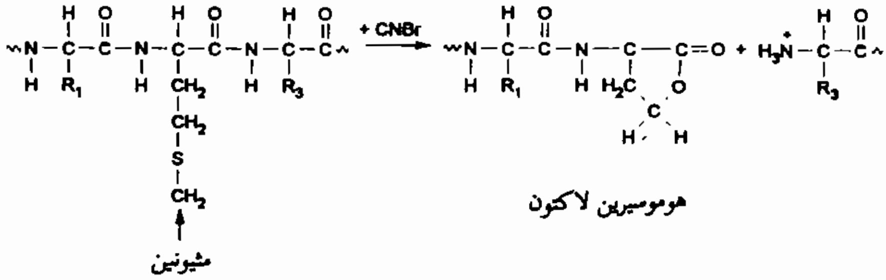
والاختلاف بينهما فى الحمض الأمينى ألآنين، والذى يشير إلى أن الألآنين هو الحمض الأمينى فى الطرف الأمينى للببتيد الأصلى. ويمكن بعد ذلك إعادة طريقة أدمان على الببتيد القصير الناتج من الدوره الأولى، عندها يكون تركيب الببتيد بعد الدوره الثانية هو

(Arg , Asp , Gly , Tyr)

والذى يظهر أن الحمض الأمينى الثانى من الطرف الأمينى هو جليسين. ويمكن التأكد من ذلك أيضا بالتعرف على PTH - glycine المتحصل عليه من الدوره الثانية بطرق الكروماتوجرافى. وهكذا فإنه باجراء تفكك ادمان ثلاثة مرات يمكن تحديد تتابع الأحماض الأمينية فى الببتيد الأصلى.

تحديد تتابع الأحماض الأمينية فى البروتين يتم بتجزئه البروتين، التعرف على تتابع الأحماض الأمينية فى الببتيدات الناتجة ثم ترتيب الببتيدات المختلفة من التطابق الجزئى بينهما

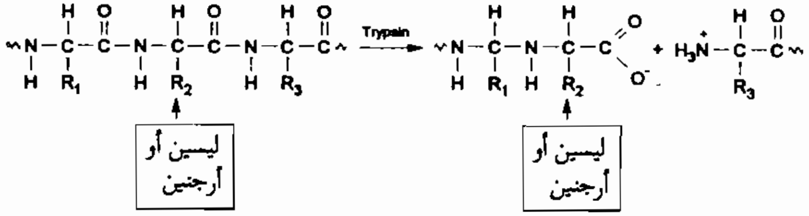
إن الطريقة العملية لتحديد تتابع الأحماض الأمينية للبروتين تبدء بالتجزئه المتخصصة للبروتين إلى ببتيدات صغيرة التى يمكن التعرف على تتابعها بواسطة طريقة ادمان. ويمكن إجراء التفكك المتخصص للبروتين إما كيميائيا أو انزيميا. فمثلا اكتشف كل من Bernhard Witkop و Erhard Gross أن سيانوجين بروميد (CNBr) يُفكّك سلسلة عديد الببتيد فقط فى جانب مجموعة الكربوكسيل لباقى المثيونين (شكل ٦ ـ ٣٤). ولذلك فإن البروتين المحتوى على عشره جزيئات مثيونين سوف ينتج أحدى عشر



شكل ٦ ـ ٣٤

تفكك عديد الببتيد بواسطة سيانوجين بروميد فى جانب مجموعه الكربوكسيل لباقى المثيونين

ببتيد نتيجة لتفككه بواسطة CNBr. وبالامكان أيضا الحصول على تفكك على درجة عالية من التخصص باستخدام التربسين trypsin، وهو أحد الانزيمات المحلله للبروتين ويمكن الحصول عليه من العصاره المعويه. ويحلل التربسين سلسلة عديد الببتيد فى جانب مجموعة الكربوكسيل الخاصة بالارجنين أو اللايسين (شكل ٦ ـ ٣٥). ولذلك



شكل ٦ ـ ٣٥

يقوم التربسين بتحلل عديد الببتيد فى جانب مجموعة الكربوكسيل لبواقى الأرجنين واللايسين

فإن البروتين الذى يحتوى على تسع جزيئات لايسين وسبع جزيئات أرجنين سوف يعطى سبع عشر ببتيد عند معاملته بالتربسين. اضف إلى ذلك أن كل ببتيد من هذه الببتيدات السبع عشر، فيما عدا ببتيد الطرف الكربوكسيلى، سوف ينتهى أما بجزئ أرجنين أو جزئ لايسين. ويوضح جدول (٦ ـ ٥) بعض الطرق المستخدمة فى التفكك المتخصص لسلاسل عديد الببتيد.

جدول ٦ ـ ٥
التفكك المتخصص لسلسة عديد الببتيد

الكاشف	موضع التفكك
التفكك الكيميائى	
سيانوجين بروميد	فى جانب الطرف الكربوكسيلى لباقى المثيونين
هيدروكسيل أمين	الروابط بين اسباراجين وجليسين
٢ ـ نيترو ـ ٥ ـ ثيوسيانوبنزوات	فى جانب الطرف الأمينى لباقى السستئين
التفكك الانزيمى	
تربسين	فى جانب الطرف الكربوكسيلى لبواقى كل من الليسين والارجنين
كلوستريبان Chlostripain	فى جانب الطرف الكربوكسيلى لباقى الأرجنين
بروتيز الـ Staphylococal	فى جانب الطرف الكربوكسيلى لبواقى كل من الاسبارتات والجلوتامات (الجلوتامات تحت بعض الظروف الخاصة)

والببتيدات المتحصل عليها بالتفكك الكيميائى أو الانزيمى المتخصص يتم فصلها بواسطة طرق الكروماتوجرافى. وبعد ذلك يحدد تتابع الأحماض الأمينية فى كل ببتيد منقًى بطريقة ادمان. عند هذه المرحلة فإن تتابع الأحماض الأمينية فى القطع المختلفة من البروتين يكون معروفا، إلا أن انتظام هذه الأجزاء بالنسبة لبعضها البعض لازال مجهولا. وبالامكان الحصول على المعلومات الإضافية والضرورية لهذا الغرض من الطريقة التى تُعرف بالببتيدات المتداخله overlap peptides (شكل ٦ ـ ٣٦)، حيث يتم اللجوء فى هذه الحالة إلى استخدام انزيم غير التربسين الذى يفكك سلسلة عديد الببتيد عند روابط ببتيديه أخرى. فمثلا يقوم الكايموتربسين chymotrypsin بتفكك الروابط الببتيديه من الجانب الكربوكسيلى لبواقى الأحماض الأمينية العطرية والأحماض الأمينية غير القطبية. ويتبع ذلك إجراء نفس العمليات المذكورة سابقا لتحديد تتابع الأحماض الأمينية فى

البيتيد الناتج من الهضم بالكايموتربسين — البيتيدات الناتجة من الهضم بالتربسين

Vol - Lys - Ala - Ala - Trp — Ala - Ala - Try - Gly _ Lys
Thr - Asn - Val - Lys

ببتيد ناتج من الهضم بالتربسين — ببتيد ناتج من الهضم بالتربسين

Thr - Asn - Val - Lys _ Ala - Ala - Trp - Gly - Lys

البيتيد المتداخل الناتج من الهضم بالكايموتربسين

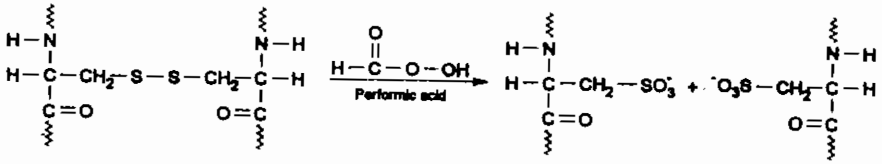
شكل ٦ ـ ٣٦

البيتيد الناتج من الهضم بالكايموتريسين يتداخل مع اثنين من البيتيدات الناتجة من الهضم بالتريسين، وبذلك يمكن تحديد انتظام هذه البيتيدات.

الأجزاء الناتجة من التفكك بالكايموتربسين. ونظرا لان البيتيدات الناتجة من التفكك بالكايموتربسين تتطابق جزئياً (متداخله) مع البيتيدات الناتجة من التربسين، فانه يمكن تحديد تتابع الأحماض الأمينية الكلى فى البروتين.

تستخدم هذه الطرق للبروتينات المتكونة من سلسلة عديد ببتيد واحدة ولا تحتوى على أى روابط ثنائية الكبريتيد. أما بالنسبة للبروتينات التى تحتوى على روابط ثنائية الكبريتيد أو تتألف من أكثر من سلسلة عديد ببتيد، فإن تحديد تتابع الأحماض الأمينية فيها يستلزم استخدام خطوات إضافية. فمثلا إذا كان البروتين مؤلف من سلسلتين عديد ببتيد أو أكثر يرتبطا مع بعضهما بواسطة الروابط غير التساهميه، فإن ذلك يستوجب استخدام عوامل دنتره مثل اليوريا أو جوانيدين هيدروكلوريد لفك السلاسل عن بعضها، كما يجب فصل السلاسل المفككة عن بعضها قبل البدء فى تحديد تتابع الأحماض الأمينية. أما بالنسبة لسلاسل عديد الببتيد التى ترتبط فيما بينها بواسطة الروابط ثنائية الكبريتيد كما هو فى الانسولين، فتستخدم الاكسده بحمض البيرفورميك performic

acid لشطر الروابط ثنائية الكبريتيد لتعطى بواقى حمض السستيك cysteic acid (شكل ٦ ـ ٣٧).



مستين   حمض السستيك

شكل ٦ ـ ٣٧

تفكك الرابطة ثنائية الكبريتيد بواسطة حمض البيرفورميك

ولقد تم تطوير طرق تحليل تركيب البروتينات بدرجة كبيرة بظهور جهاز تحديد التتابع sequenator، وهو جهاز يقوم بتحديد تتابع الأحماض الأمينية آليا. وفى هذا الجهاز فإن طبقة رقيقة جداً من البروتين الموضوعه على جدار وعاء أسطوانى دوّار تُعرّض للتفكك بطريقة ادمان. وتمرر الكواشف ومذيبات الاستخلاص على طبقة البروتين الرقيقة وغير المتحركة، ومن ثم يمكن التعرف على PTH - amino acid المتحرر بواسطة كروماتوجرافى السائل ذو الضغط العالى. والدوره الواحدة من تفكك ادمان تستغرق أقل من ساعتين. ويمكن لجهاز تحديد التتابع من تحديد تتابع الأحماض الأمينية فى عديد الببتيد أو البروتين الذى يحتوى على عدد كبير من بواقى الأحماض الأمينية الذى قد يصل إلى مئه.

المراجع

Anfinsen, C.B. : Principles that Govern the Folding of Polypeptide Chains, Science, 181 : 223 - 230 (1973).

Cantor, C.R., and P.R. Schimmel : Biophysical Chemistry, Part I, The Confrmation of Biological Macromolecules, Fremman, San Francisco, 1980.

Conn, E.E., P.K. Stumph, G.B ruening, and R.H. Doi : Outlines of Biochemistry, 5th ed., John wiely & Sons, New York, 1987.

Cooper, T.G. : The Tools of Biochmistry, Wiley, New York, 1977.

Dickerson, R.E., and I.Geis : Proteins : Structure, Function, and Evolutin, 2nd ed., Benjamin / Cummings, Menlo Park, Calif, 1983.

Haschemeyer, R., and A.H. Haschemyer: Proteins: A Guide to Study by Physical and Chemical Methods, Wiley, New York, 1973.

Lehninger, A.L. : Principles of Biochemustry, Worth, New York, 1982.

Meister,A. : Biochemistry of Amino Aeids, 2nd ed., 2 vols., Academic Press, New York, 1965.

Neurath, H., and R.H. Hill (ed), The proteins, 3rd ed., Academic Press, New York, 1976.

Schultz, G. E., and R. H. Schirmer: Principles of protein Structure, Springer - Verlog, 1979.

Segel, I.H. : Biochemical Calculations, 2nd ed., Wiley, New York, 1976.

Stryer, L. : Biochemistry, 2nd ed., Freeman, San Francisco, 1981.

Zubay, G. (Coord. Author) : Biochemistry, Addison - Wesley, Reading, Mass., 1983.

تمارين

١ ـ احسب نقطة التعادل الكهربى (pI) والرقم الهيدروجينى الذى يوحد عنده اكبر عدد من الشحنات (pH_m) لـ (أ) جليسين (ب) حمض اسبارتيك و(جـ) ولايسين.

٢ ـ أحد الإنزيمات الذى يحفز ازاله مجموعة الكربوكسيل من لايسين يستقبل فقط الصورة المتعادلة كهربائيا كمادة خاضعة. ما هو التركيز الحقيقى من لايسين المتعادل كهربائيا فى محلول تركيزه ١٠$^{-٣}$ مولر لايسين فى محلول منظم ذات رقمن هيدروجينى ٧,٦.

٣ ـ افترض أنك تريد تكوين ببتيد ثلاثى باستخدام جليسين، ألآنين وسيرين كوحدات بنائية.

(أ) كم عدد الببتيدات الثلاثية التى يمكن تحضيرها باستخدام أى من الأحماض الأمينية الثلاثة فى أى من المواضع الثلاثة إذا كان من الممكن استخدام أى حمض أمينى اكثر من مرة؟

(ب) كم عدد الببتيدات الثلاثية التى يمكن تحضيرها إذا استخدام كل حمض أمينى مرة واحدة؟

٤ ـ أحد الببتيدات العديدة التى فصلت من أحد النباتات لها التتابع التالى

Glu - His - Trp - Ser - Tyr - Gly - Leu - Arg - Pro - Gly

أحسب الشحنة النهائية على الجزئ عند (أ) رقم هيدروجينى ٥,٥ (ب) رقم هيدروجينى ٨ (جـ) رقم هيدروجينى ١١ (قيم الـ pK للمجموعات R للأحماض الأمينية Glu , His , Ser , Tyr و Arg هى ٤,٣ و ٦ و ١٣,٦ و ١٠ و ١٢,٤٨ على التوالى (د) احسب الرقم الهيدروجينى للتعادل الكهربى لهذا الببتيد.

٥ ـ معظم البروتينات النقية لا تذوب فى الماء المقطر النقى ولكن تذوب فى محاليل الأملاح المخففة مع ذلك فإن إضافة تركيز مرتفع من الأملاح المتعادلة إلى المحلول المائى للبروتين يؤدى إلى ترسيبه. هذه الظاهره يطلق عليها الترسيب الملحى Salting out. مثال ذلك أن معظم البروتينات تذوب فى محلول ١, مولر $(NH_4)_2SO_4$ ولكن عند زيادة تركيز $(NH_4)_2SO_4$ إلى ٣ مولر تترسب البروتينات. اقترح تفسير جزيئى لهذه الظاهرة فى ان التركيز المرتفع من الملح يؤدى إلى ترسيب البروتين.

٦ ـ عديد حمض الجلوتاميك polyglytamic acid وهو ببتيد عديد يتألف فقط من حمض الجلوتاميك يأخذ هيئة الحلزون المزدوج الفا عند رقم هيدروجينى ٣. مع ذلك فعند إرتفاع الرقم الهيدروجينى إلى ٧ يحدث إنخفاض كبير فى الدوران النوعى والذى يشير إلى تحوله إلى الهيئة العشوائية. من ناحية أخرى فإن عديد اللايسين polylysine يأخذ هيئة الحلزون المزدوج الفا عند رقم هيدروجينى ١٠، ولكن عند انخفاض الرقم الهيدروجينى إلى ٧ يتبع ذلك أيضا انخفاض الدوران النوعى كما هو موضح فى الشكل التالى

ما هو تفسيرك لتأثير التغير فى الرقم الهيدروجينى pH على الهيئة الفراغية لعديد حمض الجلوتاميك وعديد اللايسين ـ لماذا يحدث الإنتقال فى مدى ضيف من الـ pH

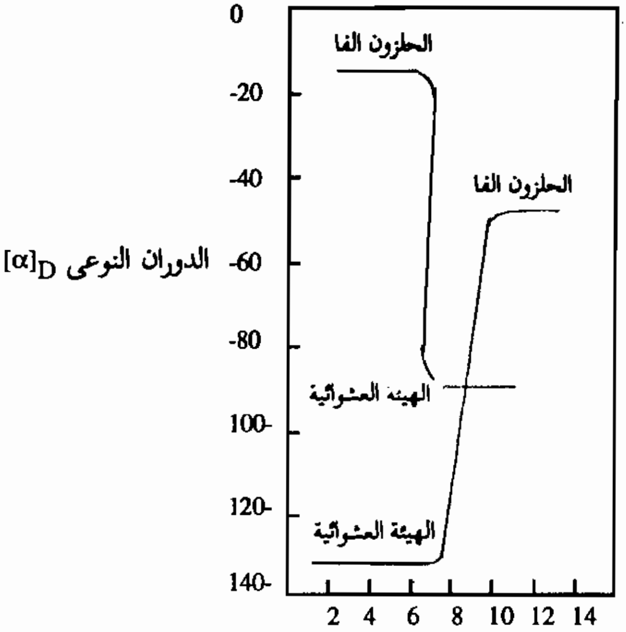
٧ ـ بينما معظم البكتريا تقتل عند درجة حرارة أعلى من ٥٠ْم، فإن بعض أنوع البكتريا المحبه للحراره thermophilic bacteria فتتحمل درجة الحرارة حتى ٧٠ ـ ٨٠ْم. بأى طريقة تتوقع أن يختلف بروتين البكتريا المحبه للحراره عن بروتين البكتريا العادية.

٨ ـ الكولاجين وهو بروتين يوجد فى هيئة حلزونى ثلاثى يتميز بوجود التتابع (Gly

(Gly - x - Hydprol)$_n$ أو - x - Pro)$_n$ بصورة مكثفة حيث x تُمثل أى من الأحماض الأمينية الأخرى.

(أ) لماذا يتكرر جليسين كل ثلاثة أحماض فى السلسلة.

(ب) ما هى الروابط الأُساسية التى تربط الثلاثة سلاسل مع بعضها مكونه حلزون ثلاثى.



٩ ـ إن استقرار الحلزون الفا لا يتحدد فقط بوجود الروابط الهيدروجينيه بين سلاسل عديد الببتيد ولكن أيضا بطبيعة الأحماض الأمينية فى سلاسل عديد الببتيد ـ أى من سلاسل عديد الببتد التالية ستأخذ الحلزون ألفا ـ أى منها سيكوِّن أى تركيبات منتظمة أخرى ـ وأى منها لن يُكوِّن أى تركيبات منتظمة.

(أ) عديد الليوسين (pH = 7)

(ب) عديد الأيسوليوسين (pH = 7)

(جـ) عديد الارجنين (pH = 7)

(د) عديد هيدروكسى برولين (pH = 7)

الانزيمات

Enzymes

عدد كبير من التفاعلات الكيميائية يتم تلقائيا وذلك بخلط المواد المتفاعلة مع بعضها، مثال لذلك تفاعل أيون الهيدروجين (H^+) مع أيون الهيدروكسيل (OH^-) عند خلط الأحماض والقواعد. والبعض الآخر مثل تفاعل جزيئات الهيدروجين (H_2) مع الاكسجين (O_2) لتكوين الماء لا تتم تلقائيا عند درجة حرارة الجو، ولكن يمكن إحداث هذا التفاعل برفع درجة الحرارة. وبالرغم من أن كلا التفاعلين يعتبرا إيجابيين من وجهه نظر الحركة الحرارية، بمعنى أن كل منهما يتم مع انطلاق كمية كبيرة من الطاقة الحرة، فإن التفاعل الثانى لا يتم بمعدَّل محسوس عند درجة الحرارة العادية نتيجة لوجود حاجز حركى أو حاجز طاقة التنشيط activation energy barrier .

معظم التفاعلات الكيميائية فى الخلايا الحية لها حاجز طاقة التنشيط الذى يمنع حدوثها تلقائيا، وتتغلب الخلايا على هذا الحاجز بواسطة الانزيمات وهى عوامل حفز بروتينية. فالدور الذى تقوم به الإنزيمات هو إمكان إتمام التفاعلات الكيميائية فى الخلايا بمعدَّل كبير تحت ظروف مناسبة لنمو الكائن الحى. ومن أهم خواص الإنزيمات على الإطلاق هو التخصص والحفز، كما أن فاعلية العديد من الإنزيمات تكون تحت تحكم

انزيم **Enzyme**

كلمة لاتينية تعنى فى الخميرة in yeast وذلك لأن عملية الحفز البيولوجى اكتشفت أولاً فى تخمر الجلوكوز إلى كحول بواسطة الخميرة.

تنظيمى دقيق. إضافة إلى ذلك تساهم بعض الإنزيمات فى تحويل أشكال مختلفة من الطاقة. لنأخذ الآن هذه الخصائص البيولوجية للإنزيمات وندرسها بشئ من التفصيل.

ما هى أنواع التفاعلات التى تُحفز بواسطة الإنزيمات ؟

أمكن فى الوقت الحاضر التعرف على مايقرب من ألفى إنزيم، كما امكن أيضا التأكد من طبيعتها البروتينية. بعض الإنزيمات تتألف فقط من عديد البيتيدات ولاتحتوى على مجموعات كيميائية غير الأحماض الأمينية، والبعض الآخر يحتاج نشاطه إلى مجموعة كيميائية إضافية تعرف بالعامل المساعد cofactor التى قد تكون أيون غير عضوى مثل Fe^{2+} أو Mn^{2+} أو Zn^{2+}، أو جزئ عضوى مركب الذى يسمى حينئذ المرافق الإنزيمى coenzyme الذى عن إرتباطه بقوة بالإنزيم يوصف بالمجموعة التعويضية Prosthetic group.

تحفز الإنزيمات أنواع عديدة من التفاعلات الكيميائية فى الخلايا، وقد أمكن وضع الإنزيمات فى سته مجموعات رئيسية بناءاً على نوع التفلاعات التى تقوم بحفزها (جدول ٧ ـ ١)، وهذا التقسيم وضعته الهيئة الدولية للانزيمات. فى هذا التقسيم

جدول ٧ ـ ١

التقسيم الدولى للإنزيمات والذى يعتمد على نوع التفاعلات التى تقوم بحفزها

الرقم	الإسم النظامى للقسم		نوع التفاعل
١	إنزيمات الاكسدة والاختزال	Oxidoreductases	تحفز تفاعلات الاكسدة والإختزال (نقل الالكترونات).
٢	إنزيمات النقل	Transferases	تحفز نقل مجموعة كيميائية من جزئ إلى آخر.
٣	إنزيمات التحلل المائى (التميُّة)	Hydrolases	تحفز تفكيك الروابط فى الجزئيات بإضافة الماء.
٤	الإنزيمات النازعة	Lyases	تحفز إزالة مجموعة كيميائية أو إضافتها إلى رابطة مزدوجه.
٥	إنزيمات التشكُّل	Isomerases	نقل مجموعات كيميائية داخل الجزئ لتكوين المتشاكلات isomers.
٦	إنزيمات الربط	Ligases	تكوين روابط جديدة بإستخدام طاقة رابطة الفوسفات فى الادينوزين ثلاثى الفوسفات ATP.

يعطى كل إنزيم أربعة أرقام وإسم نظامى (تصنيفى) الذى يماثل نوع التفاعل المحفز. ففى التفاعل التالى:

$$ATP + D\text{ - glucose} \rightarrow ADP + D\text{ - glucose 6 - phosphate}$$

فإن الإسم النظامى للإنزيم الذى يحفز هذا التفاعل هو ATP : glucose phospho-transferase والذى يشير إلى أنه يحفز نقل مجموعة الفوسفات من ATP إلى الجلوكوز، والرقم النظامى لهذا الإنزيم هو (2.7.1.1) ، الرقم الأول وهو 2 يدل على إسم القسم وهو إنزيمات النقل transferase ، والرقم الثانى 7 يدل على تحت القسم الخاص بنقل مجموعة الفوسفات phosphotransferase . والرقم الثالث 1 يشير إلى تحت ـ تحت القسم الخاص بمجموعة الهيدروكسيل كمستقبل للفوسفات والرقم الرابع 1 يشير إلى أن الجلوكوز هو المستقبل لمجموعة الفوسفات. وعندما يكون الاسم النظامى للانزيم طويلا غير سهل الاستخدام فقد تستخدم الأسماء الشائعة وهو فى هذه الحالة Hexokinase .

للإنزيمات قوة حفز ضخمة: فتعجل التفاعلات بعامل لا يقل عن مليون

تعمل الإنزيمات على تعجيل التفاعلات بعامل لايقل عن مليون. وفى الواقع لاتحدث معظم التفاعلات البيولوجية بمعدّل محسوس فى غياب الإنزيم. حتى التفاعلات البسيطة مثل إضافة جزئ ماء إلى ثانى أكسيد الكربون تحفز بواسطة أحد الإنزيمات.

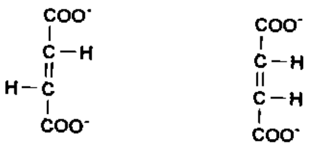
$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

وبدون الحفز الإنزيمى لايكتمل نقل ثانى أكسيد الكربون من الانسجة إلى الدم ومن ثم إلى الحويصلات الهوائية. يحفز هذا التفاعل إنزيم carboinc anhydrase، وهو أحد الإنزيمات سريعة الحفز المعروفة. فيتمكن كل جزئ أنزيم من هيدره (hydration) ١×١٠^{٥} جزئ ثانى اكسيد الكربون فى الثانية. وتقدر سرعة هذا التفاعل فى وجود الانزيم بـ ١×١٠^{٧} مرة أسرع من التفاعل غير المحفز انزيميا.

الانزيمات على درجة عالية من التخصص

للانزيمات درجة عالية من التخصص لكل من نوع التفاعل التى تقوم بحفزه وفى اختيارها للمواد المتفاعلة التى يطلق عليها المواد الخاضعة substrate . فيحفز الانزيم عادة تفاعل كيميائى واحد أو مجموعة من التفاعلات المتماثلة، وتكون عادة درجة التخصص للمادة الخاضعة عالية، وأحيانا تكون درجة التخصص هذه مطلقة. فانزيم جالاكتوكينيز galactokinase المستخلص من الخميرة له تخصص مطلق حيث يحفز فقط نقل مجموعة الفوسفات من ATP إلى D- جالاكتوز، ولكنه لا ينقل نفس المجموعة إلى السكريات السداسية الأخرى مثل D- جلوكوز أو D- مانوز. انزيم هكسوكينيز hexokinase من ناحية أخرى له مدى أوسع من التخصص حيث يحفز نقل مجموعة الفوسفات من ATP إلى مجموعة متشابه تركيبياً من السكريات السداسية التى تشمل D - جلوكوز و D- مانوز و D- فركتوز.

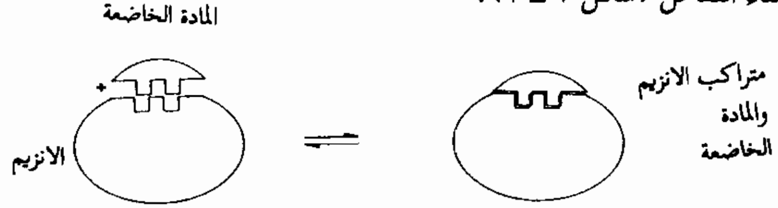
وجانب آخر من تخصص الإنزيمات هو تخصصها بالنسبة للمتشكّلات الضوئية، فنجد أن إنزيمات L- amino acid oxidase تعمل فقط على المتشكّلات - L من الأحماض الأمينية، بينما تعمل إنزيمات D- amino acid oxidase على المتشكّلات D - للأحماض الأمينية. بعض الإنزيمات تكون متخصصة أيضا بالنسبة للمتشكلات الهندسية، فمثلا إنزيم الفيوماريز يضيف عناصر الماء أى H^+ و OH^- إلى المُتشكّل trans (فيومارات) بينما يكون غير نشط بالمرة تجاه المُتشكّل cis (ماليات) (شكل ٧ ـ ١).



شكل ٧ ـ ١

تفاعل إنزيم Fumerase وتخصصه لماده التفاعل. فالإنزيم متخصص بصوره مطلقة للفيومارات ولكنه لا يهاجم ماليات maleate

والدراسات التى أجريت على تخصص الإنزيمات لمادة التفاعل أدت إلى نظرية التطابق التركيبى بين جزئ ماده التفاعل ومنطقة محددة على سطح الإنزيم والتى تعرف بالمركز النشط active center أو مركز الحفز catalytic center والذى ترتبط به الماده الخاضعه أثناء التفاعل (شكل ٧ ـ ٢).

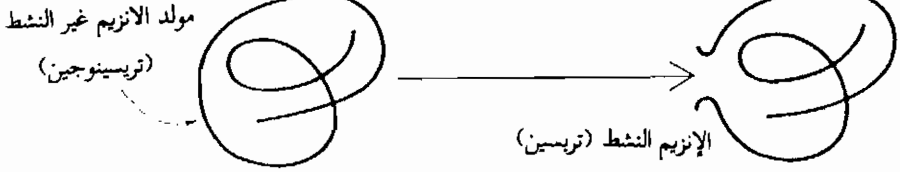


شكل ٧ ـ ٢

التطابق التركيبى بين المادة الخاضعة والمركز النشط للإنزيم

نشاط بعض الإنزيمات يتم تنظيمه

بالرغم من أهمية الإنزيمات فى تعجيل التفاعلات الكيميائية فى الخلايا وذلك لمقابله احتياجات الخليه من الطاقه والعناصر الخلوية، فإنه من الضرورى أيضا التحكُّم فى نشاط بعض الإنزيمات حتى تتكون هذه العناصر بالكميات المناسبة وفى الوقت المناسب. وهنالك طرق مختلفة للتحكم فى نشاط الإنزيمات، منها أن بعض الإنزيمات تُشيَّد فى صوره غير فعَّاله أو غير نشطه ومن ثم تنشط بعد ذلك فى الوقت والمكان المناسبين من الناحية الفسيولوجية كما هو الحال فى إنزيمات القناه الهضمية، فمثلا يصنع التريبسينوجين فى البنكرياس وينشط بعد ذلك بتحلل رابطة ببتيديه فى الأمعاء الدقيقة لتكوين الإنزيم الفعال أى التريبسين (شكل ٧ ـ ٣). يستعمل هذا النوع من التحكم



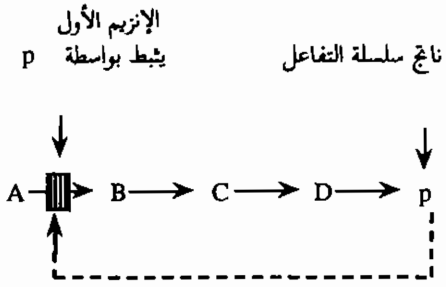
شكل ٧ ـ ٣

تنشيط الزايموجين بتحليل رابطة ببتيديه

أيضا فى سلسلة التفاعلات الإنزيمية المؤديه إلى تجلط الدم. ويطلق على الإنزيم فى حالته غير المنشطة بالزايموجين Zymogen (أو مولّد الانزيم) ويستخدم هذا الاصطلاح فقط فى حالة الانزيمات المحلله للبروتينات.

الطريقة الثانية للسيطرة على نشاط الإنزيمات هى التحوير التساهمى والمتمثله فى الإرتباط التساهمى لمجموعة صغيره بالإنزيم. فمثلا ينظم نشاط الإنزيمات التى تقوم ببناء وتحلل الجلايكوجين بربط مجموعه فوسفات إلى وحده سيرين متخصصه على هذا الانزيم، وبالإمكان عكس هذا التحوير بإزاله مجموعة الفوسفات، حيث تقوم انزيمات متخصصه فى المساعده فى ربط أو إزاله مجموعة الفوسفات.

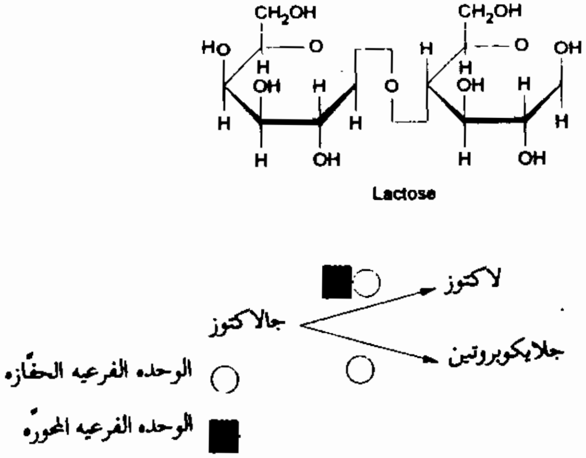
هنالك طريقة تحكم أخرى لنشاط الانزيمات يطلق عليها التثبيط بالتغذيه المرتده Feedback inhbition ، فعندما تتعاون مجموعة إنزيمات تعمل فى هيئة سلسله متتابعه فى تحويل أحد المركبات (A) إلى مركب آخر (P) فإن الناتج النهائى لسلسلة التفاعل عند زيادة تركيزه يقوم بتثبيط الخطوه الأولى فى التفاعل (شكل ٧ ـ ٤)، وذلك بارتباطه لاتساهميا مع الانزيم الذى يحفز هذه الخطوة.



شكل ٧ ـ ٤

التثبيط بالتغذية المرتده. يقوم الناتج النهائى (p) لمسار سلسلة التفاعلات عند زيادة تركيزه بتثبيط الخطوه الأولى فى المسار بتثبيط الإنزيم الأول فى المسار.

تخصص بعض الانزيمات يكون أيضا تحت تحكم فسيولوجى، ومن أفضل الامثله لذلك هو بناء اللاكتوز فى الغده الثديه (اللبنية) mammary gland (شكل ٧ ـ ٥). فانزيم لاكتوز سنثتيز lactose synthetase، وهو الانزيم الذى يحفز بناء اللاكتوز، يتألف



شكل ٧ ـ ٥

سكر اللاكتوز (الذى يتألف من وحده جلوكوز ووحده جالاكتوز) يبنى بواسطه انزيم يتألف من وحده فرعية حفّازه ووحده فرعيه مُحوّره. الوحده الفرعيه الحفازه بمفردها تحفز تفاعل مختلف.

من وحده فرعيه حفّازة calalytic subunit ووحده فرعيه محوّره modifier subunit. والوحده الفرعيه الحفّازه لا تستطيع بمفردها من بناء اللاكتوز، إلا أن لها دور آخر يتمثل فى حفز ربط الجالاكتوز إلى بروتين لتكوين الجلايكوبروتين. وتقوم الوحده الفرعيه المحوّره على تغيير تخصص الوحده الفرعيه الحفّازه بحيث تربط الجالاكتوز بالجلوكوز لتكوين اللاكتوز. ويتم التحكم فى مستوى الوحده الفرعيه المحوّره بفعل الهورمونات، فأثناء الحمل تتكون الوحده الفرعيه الحفّازه بكميات كبيره فى الغده الثدييه، إلا أن كمية الوحده الفرعيه المحوره تكون قليله. وعند الولاده فإن المستويات الهورمونيه تتغير كثيراً، ويترتب على ذلك أن تتكون الوحده الفرعيه المحوّره بكميات كبيره، ومن ثم ترتبط الوحدة الفرعيه المحوّرة بالوحده الفرعيه الحفّازه لتكوين معقد انزيم لاكتوز سنثتيز النشط الذى ينتج كميات كبيره من اللاكتوز. من ذلك يتضح ان الهورمونات تحدث تأثيراتها الفسيولوجيه بتغيير تخصص الإنزيمات.

الانزيمات تحول أشكال مختلفة من الطاقة

فى العديد من التفاعلات البيولوجية فإن طاقة المواد المتفاعله (المتفاعلات) تحفظ فى أشكال مختلفه من الطاقة بكفاءة عاليه. ففى البناء الضوئى photosynthesis على سبيل المثال تتحول الطاقة الضوئية إلى طاقة الروابط الكيميائية. وفى الميتوكوندريا فإن الطاقة المتضمنه فى الجزيئات الصغيره المشتقة من الغذاء تتحول إلى صوره قابله للتدول وهى الادينوزين ثلاثى الفوسفات (ATP)، وطاقه الروابط الكيميائية فى ATP تستخدم بعد ذلك بطرق مختلفه. ففى انقباض العضلات، تتحول طاقه ATP إلى طاقة ميكانيكية. كذلك تحتوى الخلايا والعضيات الخلويه المختلفه على مضخات pumps التى تستخدم ATP لنقل الجزيئات والأيونات ضد المتدرّج الكيميائى والكهربى. وتتم تحولات الطاقه هذه بمساعده جزيئات الانزيمات، والتى هى عباره عن أجزاء متكامله من تجمعات على درجة عاليه من التنظيم.

الانزيمات لاتغيرّ من إتزان التفاعل

الانزيم عباره عن عامل حفّاز calalyst ، ويترتب على ذلك أنه لا يستطيع أن يغير من موضع الاتزان equilibrium للتفاعل الكيميائى. إن ذلك يعنى ان الانزيم يعجّل التفاعل الأمامى forward reaction والتفاعل العكسى reverse reaction بنفس الدرجة. دعنا نأخذ التفاعل الكيميائى العكسى لتحول المركب S إلى المركب p، ولنفرض أنه فى غياب الإنزيم يكون معدّل التفاعل الامامى (K_F) يساوى ١٠^-٤ ثانية^-١ ، ومعدّل التفاعل العكسى (K_R) يساوى ١٠^-٦ ثانية^-١ . إن ثابت المعدل للتفاعل عباره عن نسبه هاتين المعدّلين:

$$S \underset{K_R = (10^{-6}\ sec^{-1})}{\overset{K_F = (10^{-4}\ Sec^{-1})}{\rightleftharpoons}} P$$

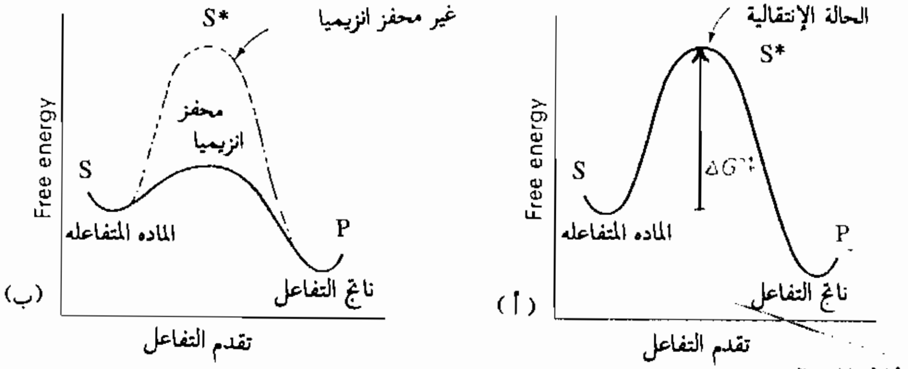
$$K = \frac{[P]}{[S]} = \frac{10^{-4}}{10^{-6}} = 100$$

عند حالة الاتزان، يكون تركيز P اكثر من تركيز S بمقدار ١٠٠ مره، سواء تم التفاعل في وجود الانزيم أو بدونه. مع ذلك فإن التفاعل قد يستغرق عده ساعات للوصول إلى حاله الاتزان في غياب الانزيم، بالمقابل فإن التفاعل قد يصل إلى حاله الاتزان خلال ثانيه واحده في وجود الانزيم. نستنتج من ذلك أن الانزيم يعجّل بالوصول إلى حاله الاتزان، ولكنه لا يغير موضع الاتزان للتفاعل الكيميائي.

الانزيمات تُعجِّل سرعة التفاعلات الكيميائية بخفض طاقة التنشيط

يهمنا الآن أن نوضح دور الانزيم كعامل حفّاز في التفاعلات الحيويه. فالانزيمات عوامل حفّازه حقيقيه تعجل سرعة التفاعلات التي تحدث ببطئ شديد في غياب الانزيم، مع ذلك فإن الانزيم لا يغير من ثابت الاتزان للتفاعل، كما أنه لا يستهلك أو يتغير بواسطة التفاعل. وترجع قدره الانزيمات على تعجيل سرعة التفاعل إلى زيادة التركيز الموضعي للمواد الخاضعة عند مركز الحفز، وكذلك حفظ الذرات في التوجيه المناسب لاتمام التفاعل، مع ذلك فإن التأثير الاكثر أهميه هو خفض طاقة التنشيط للتفاعل.

فالتفاعل الكيميائي، $S \rightleftharpoons P$ ، يمر خلال حالة انتقاليه transition state (S*) لها طاقة أعلى من S و P. ومعدّل التفاعل في الاتجاه الأمامي (أي تحول S إلى P)، يعتمد على درجة الحراره وعلى الفرق في الطاقة الحره بين S والحاله الانتقاليه S* والتي يطلق عليها الطاقة الحره للتنشيط ويرمز لها $\Delta G^{\ddagger}$ (شكل ٧ ــ ٦).



شكل ٧ ـ ٦

(أ) تعريف الطاقه الحره للتنشيط ($\Delta G^{\ddagger}$)

(ب) الانزيمات تعجل سرعه التفاعل بخفض الطاقه الحره للتنشيط

$$\Delta G^{\ddagger} = G_{S^*} - G_S$$

تتناسب سرعه التفاعل طرديـا مع عدد الجزيئات التى تكون طـاقتها مساويه أو اكبر من $\Delta G^{\ddagger}$ ، ويزداد عدد الجزيئات التى تكون طاقتها الحره مساويه أو أكبر من $\Delta G^{\ddagger}$ بارتفاع درجة الحراره.

تعجل الانزيمات من سرعه التفاعلات وذلك بخفض الطاقة الحره للتنشيط $\Delta G^{\ddagger}$، أى حاجز التنشيط أو الحاجز الحركى. فاتحاد الماده الخاضعة مع الانزيم ينشئ مسار تفاعل جديد الذى تكون فيه طاقه الحاله الانتقاليه أقل مما لو أجرى التفاعل بدون الانزيم (شكل ٧ ـ ٦).

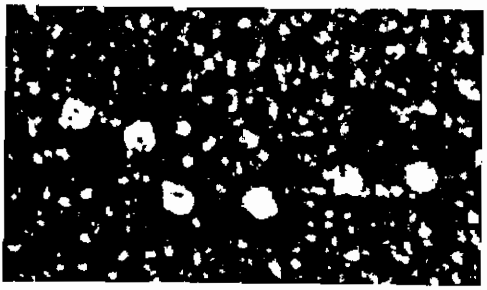
تكوين معقد الانزيم ـ المادة الخاضعة هو الخطوة الأولى فى الحفز الانزيمى

يسبق تكوين وتفكك الروابط الكيميائية بواسطة الانزيم اتحاد الماده الخاضعة S مع الانزيم E لتكوين معقد من الانزيم والماده الخاضعة ES، حيث ترتبط الماده الخاضعة بمنطقة متخصصه على الإنزيم يطلق عليها المركز النشط active center أو الموضع الفعّال. ولمعظم الانزيمات درجة إنتقائية عاليه فى ربط المواد الخاضعة. ومن الثابت أن تخصص الانزيمات يعتمد إلى حد كبير على التخصص الذى تظهره اثناء عمليه الربط، إضافه إلى ذلك فإن التحكم فى النشاط الانزيمى ربما يتحدد أيضا عند هذه المرحلة.

أمكن اثبات وجود معقد الإنزيم والماده الخاضعه ES بعده طرق منها :

١ ـ امكن مشاهده المعقد ES مباشره فى بعض الحالات بواسطه المجهر الالكترونى والتصوير بالأشعه السينيه. فعلى سبيل المثال أمكن مشاهده معقدات الأحماض النوويه وانزيمات البلمره polymerase الخاصه بها بواسطه التصوير بالمجهر الاكترونى (شكل ٧ ـ ٧). امكن أيضا الحصول على معلومات مفصّله تتعلق بموقع والتأثير المتبادل بين جليسيل ـ L ـ تيروزين glycyl - L - tyrosine، وهى الماده الخاضعه لانزيم carboxypeptidase A، من دراسات الأشعه السينية للمعقد ES.

٢ ـ من التغير فى الصفات الطبيعيه للانزيم مثل الذوبانيه والثبات الحرارى التى تتغير عاده بتكوين المعقد ES .



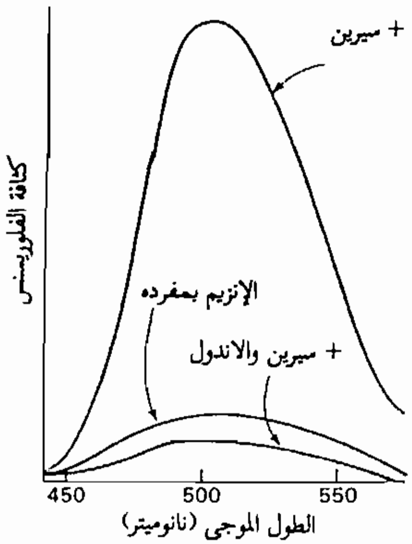
شكل ٧ ـ ٧

صوره بالمجهر الالكترونى لانزيم DNA Polymerase I (الكرات البيضاء) المرتبط بخيط DNA القالب

٣ ـ من الصفات الطيفيه للانزيمات والمواد الخاضعه التى تتغير فى عديد من الحالات بتكوين المعقد ES. مثال ذلك يتغير طيف الامتصاص لـ دى أوكسى هيموجلوبين deoxyhemoglobin بدرجة كبيره عند ارتباطه بالاكسجين، أو عندما يتأكسد إلى حاله الحديديك. وتكون هذه التغيرات واضحة جداً خاصة إذا احتوى الانزيم على مجموعة تعويضيه مرتبطه Prosthetic group ملوّنه. وبالامكان أخذ انزيم tryptophan synthetase ، وهو أحد الانزيمات البكتيرية، والذى يحتوى على بايريدوكسال فوسفات pyridoxal phosphate كمجموعه تعويضيه مرتبطه، كمثال واضح لذلك. يحفز هذا الانزيم بناء التربتوفان من L- سيرين والاندول، وعند اضافه L ـ سيرين إلى الانزيم يحدث زياده كبيره فى طيف الفلوريسنس fluoresence الخاص بمجموعه بايريدوكسال فوسفات (شكل ٧ ـ ٨). ثم ان الاضافة التالية للاندول، وهو الماده الخاضعه الثانيه، يكبت quenche هذا الفلوريسنس إلى مستوى أقل من مستوى الانزيم بمفرده. وعلى ذلك فان طيف الفلوريسنس يشير إلى وجود المعقد انزيم ـ سيرين والمعقد إنزيم ـ سيرين ـ اندول. وبالامكان اثبات وجود المعقد ES أيضا باستخدام طرق طيفيه أخرى مثل الرنين النووى المغناطيسى أو الرنين الالكترونى المغناطيسى.

٤ ـ بالامكان أحيانا فصل المعقدات ES بصوره نقيه. ففى حاله الانزيم الذى يحفز

التفاعل $S_1 + S_2 \rightarrow P$، فإنه بالامكان أحيانا فصل المعقد ES_1، خاصه اذا كان للانزيم الفه عاليه تجاه المركب S_1، وكان المركب S_2 غير موجود فى وسط التفاعل.

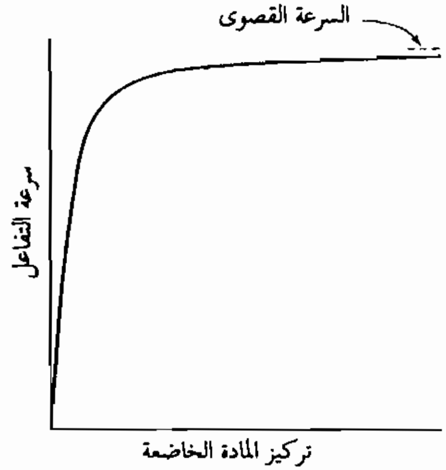


شكل ٧ ـ ٨

كثافة طيف الفلوريسنس لمجموعه بايريدوكسال فوسفات المرتبطه بالمركز النشط لانزيم تريتوفان سنثتيز تتغير باضافه السيرين والاندول، وهى المواد الخاضعه للانزيم

٥ ـ إن فكره تكوين معقد الانزيم ـ الماده الخاضعه قد اقترحت فى بدايه هذا القرن من دراسه النشاط الانزيمى فى وجود تركيزات متزايده من الماده الخاضعه. فقد لوحظ انه فى وجود تركيز ثابت من الانزيم فإن سرعه التفاعل تزداد بزياده الماده الخاضعه حتى تصل سرعه التفاعل إلى سرعه قصوى maximum velocity ثابته (شكل ٧ ـ ٩). وعلى العكس من ذلك، لاتظهر التفاعلات التى لا تشارك فيها الانزيمات هذا النوع من تأثير التشبع saturation effect. وفى عام ١٩١٣ فسر ليونار ميكيلس L. Michaelis ظاهره وجود السرعه القصوى للتفاعلات التى تشارك فيها الانزيمات من خلال تكوين المعقد ES. فعند التركيزات العاليه من الماده الخاضعه

تتشبع مراكز الحفز فى الانزيم، وبهذا تصل سرعه التفاعل إلى السرعه القصوى. وهذه هى أقدم وأعم اثبات لوجود معقد الانزيم ـ الماده الخاضعه ES.



شكل ٧ ـ ٩

سرعة التفاعل المحفز انزيميا كداله فى تركيز الماده الخاضعه.

بعض خواص المركز الفعّال أو النشط للإنزيم

المركز الفعّال أو النشط للإنزيم هو الموضع الذى يرتبط بالماده الخاضعه (وكذلك المجموعه التعويضيه prosthetic group إن وجدت)، كما أنه يحتوى أيضا على المجموعات الكيميائية الفعّاله التى تساهم فى تكوين وتفكيك الروابط والتى تُعرّف بمجموعات الحفز. وبالرغم من الإختلاف الكبير فى تركيب الانزيمات وتخصصها وطريقه عملها، إلاّ أن المراكز الفعاله فيها تشترك فى بعض الخواص العامة التالية:ـ

١ ـ يحتل المركز الفعّال حيزاً صغيراً نسبياً من الحجم الكلى للإنزيم، إذ لا تكون معظم الأحماض الأمينية المكونه للإنزيم متماسه مع الماده الخاضعه. ومن هنا يأتى السؤال المحير لماذا يكون جزئ الإنزيم كبيراً إلى هذا الحد بينما عمليه الحفز تتم على جزء صغير منه؟.

٢ ـ المركز الفعال عبارة عن كيان مجسم ثلاثى الأبعاد، وعاده ما يتكّون من أحماض أمينية آتية من مواضع مختلفه فى سلسلة عديد الببتيد. فمثلا لو أخذنا الإنزيم المسمى لايسوزيم lyozyme المكون من ١٢٩ حمض أمينى، فإن المجاميع الكيميائية المساهمة فى المركز الفعال تتأتى من الأحماض الأمينية التى أرقامها ٣٥ و ٥٢ و ٦٢ و ٦٣ و ١٠١.

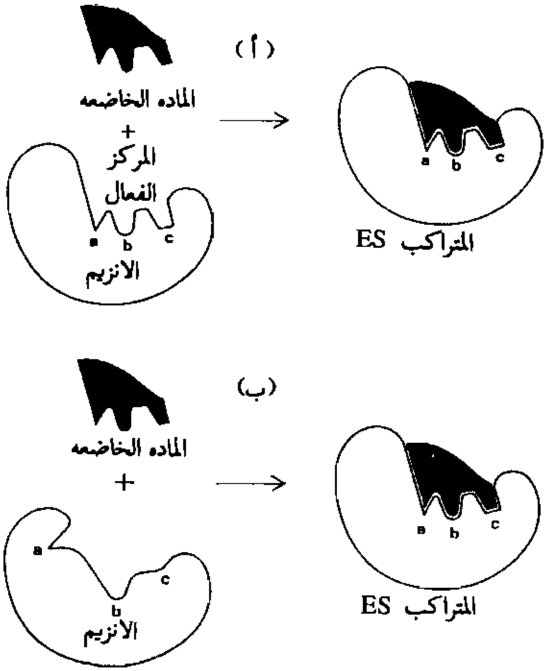
٣ ـ ترتبط المواد الخاضعة بالإنزيمات بواسطه قوى ضعيفه نسبياً. والتى تقابل قيم الطاقات الحره لتكوين المتراكب والتى تتراوح بين ـ٣ إلى ـ١٢ كيلو سعر/ مول. هذا بالمقارنه بقوه الرابطه التساهميه التى تتراوح بين ـ٥٠ إلى ـ١١٠ كيلو سعر/ مول.

٤ ـ المراكز النشطة عباره عن شقوق clefts. ففى معظم الانزيمات المعروفه التراكيب حتى الآن، فإن جزيئات الماده الخاضعه ترتبط بهذه الشقوق أو الفجوات التى يستبعد منها جزيئات الماء، ما لم يكن الماء أحد المواد المتفاعله. يحتوى الشق أيضا على عده مجموعات قطبيه التى تكون ضرورية لربط المواد الخاضعه وكذلك لعمليه الحفز، بالإضافه إلى ذلك فإن الشق ينشئ ظروف بيئية محدوده والتى فيها تكتسب المجموعات القطبية خواص مميزه تكون أساسيه لدورها الحفزى.

٥ ـ يعتمد تخصص الإنزيم فى ربط الماده الخاضعه على التوافق الشكلى بين الماده الخاضعه والمركز الفعّال للإنزيم. فالماده الخاضعه يجب أن يكون لها شكل مطابق أو متمم للمركز الفعال. ويمكن تشبيه العلاقه بين الماده الخاضعه والمركز النشط فى الإنزيم كعلاقه المفتاح والقفل (شكل ٧ ـ ١٠). إلا أن الابحاث الحديثه تشير إلى أن المركز الفعال فى الإنزيم يصبح متمما لشكل الماده الخاضعه فقط بعد إرتباط الماده الخاضعه، وإن هذه العمليه عباره عن عمليه تعرُّف أو تحسس حركية والتى يطلق عليها التوافق المستحث Induced Fit (شكل ٧ ـ ١٠).

تحليل ميكيلس ـ مينتين لحركيات الإنزيم

يتغير معدّل الحفز أو سرعه التفاعل (V) لعدد كبير من الإنزيمات مع تركيز الماده



شكل ٧ ـ ١٠

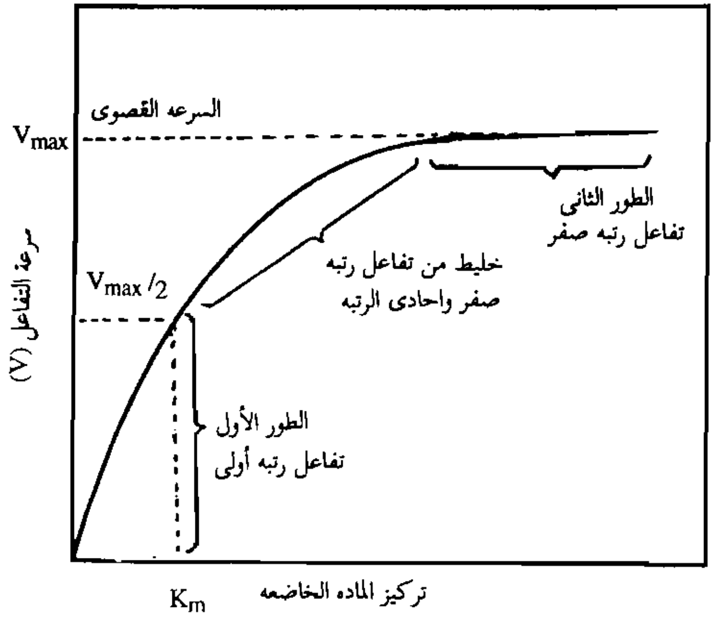
(أ) نموذج القفل والمفتاح للتداخل بين الإنزيم والماده الخاضعه. يكمل المركز الفعال في شكله للماده الخاضعه.

(ب) نموذج التوافق المستحث للتداخل بين الانزيم والماده الخاضعه. يُغيِّر الانزيم من شكله عند ارتباط الماده الخاضعه، ويصبح للمركز الفعّال شكلا مكملا لشكل الماده الخاضعة فقط بعد عمليه الإرتباط.

الخاضعه [S] بطريقة مماثله لتلك الموضحة في شكل (٧ ـ ٩). فعند إستخدام تركيز ثابت من الإنزيم فإن زيادة تركيز الماده الخاضعه يؤدى في البدايه إلى زيادة ملحوظه في سرعه التفاعل. وبزياده تركيز الماده الخاضعه تزداد سرعه التفاعل ولكن ببطيء. واخيراً عند وصول تركيز الماده الخاضعه إلى تركيز التشبُّع، نلاحظ عدم حدوث أى زيادة في سرعه التفاعل.

أوضح ميكيلس وغيره في بدايه هذا القرن أن التفاعلات الإنزيمية التى تتباين فيها تركيزات الماده الخاضعه تكون ثنائية الطور، ففى الطور الأول عندما يكون تركيز الماده

الخاضعه منخفضا تكون المراكز الفعالة على الإنزيم غير مشبعة، بناءً على ذلك فإن سرعة عمل الإنزيم لا تكون فى حالتها القصوى. أما فى الطور الثانى، أى عندما يكون تركيز الماده الخاضعه عاليا، فإن جميع المراكز الفعاله على الإنزيم تكون مشبعه بتلك الماده، وحينئذ يعمل الإنزيم على الطاقة القصوى وتكون سرعه التفاعل مستقلة عن تركيز الماده الخاضعه (شكل ٧ ـ ١١).



شكل ٧ ـ ١١

تأثير تركيز الماده الخاضعه على سرعة التفاعل، عندما يكون تركيز الإنزيم ثابتا.

وقد وضع ميكيلس Michaelis ومنتين Menten معادله رياضيه توضح العلاقه الكمية بين سرعه التفاعل الذى يشارك فيه الإنزيم كعامل حفّاز وتركيز الماده الخاضعه ـ والمعادله هى:

$$V = \frac{V_{max}\,[S]}{K_m + [S]} \qquad (١)$$

حيث

V = سرعه التفاعل عند تركيز الماده الخاضعه [S]

[S] = تركيز الماده الخاضعه التى يعمل عليها الإنزيم

K_m = ثابت ميكيلس Michaelis cpnstant

V_{max} = السرعه القصوى للتفاعل عند التركيزات العاليه للماده التى يعمل عليها الإنزيم. وتُشتق المعادله أعلاه كما يلى:ـ

١ ـ فى التفاعلات النموذجية التى يشارك فيها الإنزيم كعامل حفّاز يتكون المعقد ES من الإنزيم والماده التى يعمل عليها الإنزيم. إن هذا المعقد إمّا أن يتحلل ليعطى الإنزيم E وناتج التفاعل P، أو أن ES يتحلل عكسياً ليُعطى E و S، كما هو موضح فى المعادله التالية

$$E + S \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} ES \underset{K_4}{\overset{K_3}{\rightleftharpoons}} E + P \qquad (٢)$$

وتمثّل كل من K_1، K_2، K_3 و K_4 ثوابت سرعه التفاعل كما مبين فى المعادله.

٢ ـ بعد خلط الإنزيم E والماده الخاضعه S بوقت قصير جداً يقدر بأجزاء من الألف فى الثانيه فإن المعقد ES سوق يتكون ولا يتغير تركيزه طالما يوجد هناك تركيزات عاليه من S، وإن $K_3 \ll K_1$. وتسمى هذه الحاله بالحاله المستقره steady state، حيث أن سرعه تحلل ES تساوى بالضبط سرعه تكوينه. وإذا أخذنا بنظر الإعتبار الحاله الأخيره أى أن سرعه تحلل وتكوُّن ES تكونان متساويتان فابالإمكان توضيح ذلك بما يلى:

سرعه تحلل ES = سرعه تكون ES، أى

$$K_1 [E] [S] + K_4 [E] [P] = K_2 [ES] + K_3 [ES] \qquad (٣)$$

$$E (K_1 [S] + K_4 [P]) = [ES] + (K_2 + K_3) \qquad (٤)$$

$$\frac{[ES]}{[E]} = \frac{K_1 [S] + K_4 [P]}{(K_2 + K_3)}$$

$$\frac{[ES]}{[E]} = \frac{K_1 \; [S]}{(K_2 + K_3)} + \frac{K_4 \; [P]}{(K_2 + K_3)} \qquad (٥)$$

٣ ـ يمكننا تبسيط المعادله الأخيرة إذا أخذنا بعين الإعتبار أنه فى بدايه التفاعل تكون كميه P قليله جداً وعليه تكون سرعه تكوين ES من E + P ضئيلة جداً، وبإمكاننا تجاهل التعبير $K_4 [P] / (K_2 + K_3)$ ، بذلك تختزل المعادله السابقة إلى

$$\frac{[ES]}{[E]} = \frac{K_1 \; [S]}{K_2 + K_3} \qquad (٦)$$

بالإمكان دمج الثوابت الثلاثة K_1، K_2، K_3 فى ثابت واحد وهو K_m (ثابت ميكيلس) الذى يعّرف بالعلاقه التالية

$$K_m = \frac{K_2 + K_3}{K_1} \qquad (٧)$$

بعد ذلك تبسط المعادله (٦) إلى

$$\frac{[E]}{[ES]} = \frac{K_m}{[S]} \qquad (٨)$$

٤ ـ تركيز الإنزيم الحر [E] عباره عن $[E] = [E]_t - [ES]$ حيث تُمثل $[E]_t$ تركيز الإنزيم الكلى والذى يشمل الإنزيم الحر زائد الجزء من الإنزيم الذى كوّن المعقد ES

$$\frac{[E]}{[ES]} = \frac{[E]_t - [ES]}{[ES]} = \frac{[E]_t}{[ES]} - 1$$

$$\frac{[E]_t}{[ES]} - 1 = \frac{K_m}{[S]}$$

$$\frac{[E]_t}{[ES]} = \frac{K_m}{[S]} + 1 \qquad (٩)$$

ولما كانت الحدود فى المعادله الأخيره ليست سهله التقدير بالطرق الموجوده لدينا، علينا أن نلجأ إلى العلاقه:

إن السرعه القصوى للتفاعل V_{max} تتناسب طرديا مع التركيز الكلى للإنزيم ـ أى أن

$$V_{max} \propto [E]_t \qquad (١٠)$$

كذلك فإن السرعه الإبتدائية للتفاعل V تتناسب طرديا مع الإنزيم الموجود فى المتراكب ES أى $V \propto [ES]$

بناء على ذلك فإن

$$\frac{Vmax}{V} \propto \frac{[E]t}{[ES]}$$

وبالاستعاضة عن $[E]_t / [ES]$ بـ V_{max} / V فى المعادلة ٩ نحصل على

$$\frac{V_{max}}{V} = \frac{Km}{[S]} + 1 \qquad (١١)$$

وبتحوير المعادله الأخيره نحصل على المعادله التالية

$$V = \frac{V_{max}\ [S]}{K_m + [S]} \qquad (١٢)$$

وهذه المعادله الأخيره هى فى الحقيقة معادله ميكيلس ـ مينتون، وهى تعبير للمعلومات الحركية الموضحه فى شكل (٧ ـ ١١). فعند تركيز منخفض من الماده الخاضعه، حيث تكون [S] أقل بكثير من K_m، فإن $V = [S]\ V_{max} / K_m$. أى أن سرعه التفاعل تتناسب مباشره مع تركيز الماده الخاضعه. وعند وجود تركيزات مرتفعه من الماده الخاضعه، حيث تكون [S] اكبر بكثير من K_m فإن $V = V_{max}$، أى أن السرعه تكون أقصاها ومستقله عن تركيز الماده الخاضعه. معنى K_m واضح من معادله (١٢)

فعندما يكون $[S] = K_m$ فإن $V = V_{max} / 2$ ، أى أن K_m هو تركيز الماده الخاضعه الذى يُعطى نصف السرعه القصوى للإنزيم.

السرعه القصوى (V_{max}) وثابت ميكيلس (K_m) يمكن تقديرهما بإستخدام تركيزات مختلفه من ماده التفاعل (الماده الخاضعة)

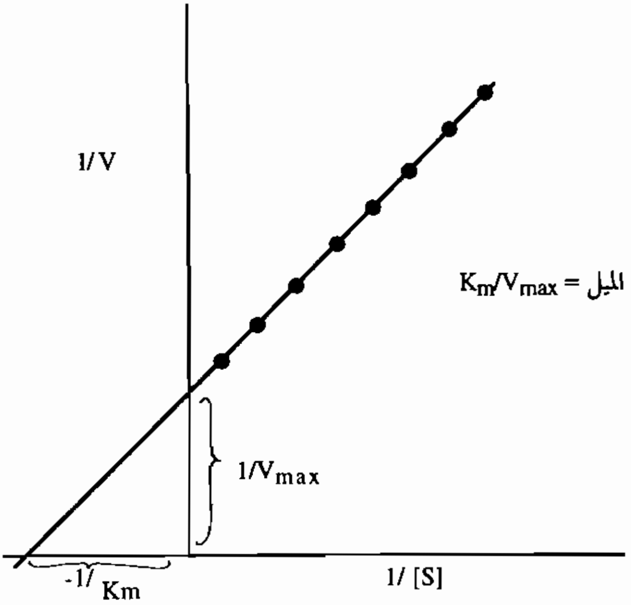
من الواضح أنه بالإمكان تقدير كل من ثابت ميكيلس K_m والسرعه القصوى V_{max} من معدّل الحفز على تركيزات مختلفه من الماده الخاضعه، وذلك على إفتراض أن الإنزيم يتبع حركيات ميكيلس ـ منتين (معادله ١٢). فى هذه الحاله يكون من الضرورى تحويل معادله ميكيلس ـ مينتين إلى معادله خط مستقيم. ويتم ذلك بأخذ مقلوب طرفى معادله (١٢)

$$\frac{1}{V} = \frac{1}{V_{max}} + \frac{K_m}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]} \qquad (١٣)$$

فبرسم قيم $1 / V$ مقابل قيم $1 / [S]$ نحصل على خط مستقيم يكون ميله عباره عن K_m / V_{max} ، كما تكون نقطه تقاطع هذا الخط مع محور $1 / V$ مساوياً لـ $1 / V_{max}$ (شكل ٧ ـ ١٢). تُعرف هذه الطريقة برسم المقلوب المزدوج double - reciprocal أو رسم لينويفر ـ بورك lineweaver - Burk Plot .

دلاله قيم K_m و V_{max}

العناصر الأساسية فى معادله ميكيلس ـ مينتين هما K_m و V_{max}. تختلف قيم K_m بالنسبه للإنزيمات إختلافا كبيراً فتتراوح K_m لمعظم الإنزيمات بيم $١٠^{-١}$ إلى $١٠^{-٦}$ مول (جدول ٧ ـ ٢)، وتعتمد قيمة K_m لإنزيم ما على الماده الخاضعه المستخدمه وعلى ظروف التفاعل من درجة الحرارة والقوة والأيونية. لثابت ميكيلس K_m دلالتان: الأول، عباره عن تركيز الماده الخاضعه التى تعطى نصف السرعه القصوى للأنزيم، أى



شكل ٧ ـ ١٢

رسم المقلوب المزدوج لحركيات الانزيم

تركيز الماده الخاضعه التى تملأ نصف المراكز الفعاله. وبذلك يمكن حساب الجزء من المراكز المشغولة (F_{ES}) عند أى تركيز من الماده الخاضعه من المعادله التاليه:

$$F_{ES} = \frac{V}{V_{max}} = \frac{[S]}{[S] + K_m} \qquad (١٤)$$

وثانيا، فإن لقيم K_m علاقة بثوابت السرعه فى كل خطوة من خطوات التفاعل الموضحة فى معادله (٢). ففى معادله (٧) نجد أن K_m تساوى $(K_2 + K_3) / K_1$. فإذا اخذنا الحالة المحددة التى تكون فيها K_2 أكبر بكثير من K_3، فإن ذلك يعنى أن تحلل ES إلى E و S أسرع بكثير من تكوين E و P وتحت هذه الظروف فإن

$$K_m = \frac{K_2}{K_1} \qquad (١٥)$$

جدول ٧ ـ ٢

قيم K_m لبعض الإنزيمات

الانزيم	المادة الخاضعة	ثابت ميكيلس K_m (M)
كاتاليز Catalase	H_2O_2	٢,٥ × ١٠^-٢
هكسوكينز (المخ) Hexokinase	D ـ جلوكوز	٥ × ١٠^-٥
	D ـ فركتوز	١,٥ × ١٠^-٣
بيتا جالاكتوسيديز β - Galactosidase	D ـ لاكتوز	٤ × ١٠^-٣
لايسوزيم Lysozyme	hexa - N - acetylglucose amine	٦ × ١٠^-٦
بيروفات كربوكسيليز Pyruvate carboxylase	بيروفات	٤ × ١٠^-٤

وثابت التفكك للمعقد ES يعطى بالعلاقة التالية

$$K_{ES} = \frac{[E]\ [S]}{[ES]} = \frac{K_2}{K_1} \qquad (١٦)$$

بعبارة أخرى فإن K_m فى هذه الحالة يكون مساويا لثابت التحلل للمعقد ES فى حالة كون K_3 أصغر بكثير من K_2. تحت ظروف كهذه تكون قيمة K_m عباره عن مقياس لقوة المعقد ES . إذ تعنى القيمة المرتفعة لـ K_m إرتباط ضعيف، أى أن الألفه بين الإنزيم والماده الخاضعه تكون ضعيفه، بالمقابل تعنى القيمة المنخفضة من K_m إرتباط قوى أى أن الالفه بين الإنزيم والماده الخاضعه تكون قوية.

تعطى السرعه القصوى V_{max} فكرة واضحة عن رقم التحول turnover number لإنزيم ما، وذلك إذا عرف تركيز المراكز الفعّاله أو التركيز الكلى للإنزيم $[E]_t$ وذلك لأن

$$V_{max} = K_3\ [E]_t \qquad (١٧)$$

ويطلق على الثابت K_3 برقم التحول، ويعرف رقم التحول لإنزيم ما بأنه عدد جزيئات المادة الخاضعه المتحوله إلى ناتج تفاعل فى وحده الزمن عندما يكون الإنزيم مشبعاً بصورة

كاملة بالماده الخاضعه. وتقع أرقام التحول لمعظم الإنزيمات مع المواد الخاضعه الفسيولوجية بين ١ إلى ١٠^٤ جزئ/ ثانية (جدول ٧ ــ ٣).

جدول ٧ ـ ٢

قيم Km لبعض الإنزيمات

الانزيم	رقم التحوُّل (جزئ/ ثانية)
كاربونيك انهيدريز Carbonic anhydrase	٦ × ١٠^٥
اسيتايل كولين استرير Acctylcholinestrase	٢,٥ × ١٠^٤
لاكتات ديهيدروجنيز Lactate dehydrogenasc	١ × ١٠^٣
كايموتريبسين Chymotrypsine	١٠٠
تربتوفان سنثتيز Tryptophan sunthetase	٢

عدد كبير من الإنزيمات تحفز تفاعلات لمادتين أو أكثر

غالبا ما يحفز عدد كبير من الإنزيمات تفاعلات لمادتين مختلفتين (وأحيانا ثلاثة)، لتعطى واحداً أو إثنين أو ثلاثة من نواتج التفاعل. فمثلا إنزيم هكسوكينيز يحفز نقل مجموعة فوسفات من ATP إلى الجلوكوز، أما ناتج التفاعل فهو ADP وجلوكوز ٦ فوسفات.

$$\text{ATP} + \text{Glucose} \rightarrow \text{ADP} + \text{glucose - 6 - phosphate}$$

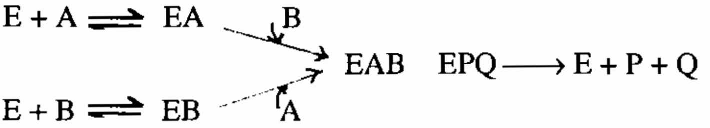
وسرعة مثل هذه التفاعلات يمكن معالجتها أيضا بحركيات ميكيلس ــ مينتين.

التفاعلات الإنزيمية التى يشترك فيها مادتين خاضعتين غالبا ما تشمل نقل ذرة أو

مجموعة كيميائية من أحد المواد إلى المادة الخاضعه الأخرى، أو ربط جزيئين مع بعضهما. مثل هذه التفاعلات تتم بواحد من المسارين الموضحين فى شكل (٧ ـ ١٣). فى النوع الأول والذى يُدعى تفاعل الإزاحة الفردى، فإن المادتين الخاضعتين A و B تتحدان بالإنزيم E أماً بطريقة منتظمة أو عشوائيه لتكوين المتراكب EAB، حيث تتفاعل المادتان الخاضعتان على سطح الإنزيم لتعطيا ناتجا التفاعل P و Q. فى النوع الآخرى والذى يسمى تفاعل الإزاحة المزدوجة أو Ping - pong، فإن المادتين الخاضعتين لاترتبطان بالإنزيم فى نفس الوقت. فعندما تتحد المادة الخاضعه الأولى Ax مع الإنزيم تنقل مجموعتها الفعّاله x إلى الإنزيم، وبعد خروج ناتج التفاعل الأول A يمكن أن ترتبط المادة الخاضعه الأخرى بالإنزمى حيث تسقبل المجموعه الفعّاله x.

١ ـ (أ) $$E + A \rightleftharpoons EA \xrightarrow{B} EAB \rightleftharpoons EPQ \longrightarrow E + P + Q$$

١ ـ (ب)



٢ ـ $$E + Ax \rightleftharpoons EAx \xrightarrow{A} Ex \xrightarrow{B} E\,x\,B \longrightarrow E + Bx$$

شكل ٧ ـ ١٣

أنواع المسارات للتفاعلات الإنزيمية لمادتين

١ ـ تفاعل الازاجة الفردى:

(أ) تفاعل الازاحة الفردى المنتظم **(ب) تفاعل الازاحة الفردى العشوائى**

٢ ـ تفاعل الازاحة المزدوج

النشاط الإنزيمى يتميز برقم هيدروجينى أمثل

تكون الإنزيمات نشطه فى مدى محدد من الرقم الهيدروجينى، وفى معظم الحالات يمكن تمييز رقم هيدروجينى أمثل الذى يُظهر الإنزيم عنده أقصى نشاط (جدول ٧ ـ ٤). ويرجع تأثير الرقم الهيدروجينى على نشاط الإنزيم بالدرجة الأولى إلى التغير فى

حالة تأين المجموعات الفعّاله فى المركز النشط للإنزيم، وكذلك الماده الخاضعه، ولكن فى معظم الحالات يكون تأثير الرقم الهيدروجينى الأمثل على الإنزيم اكبر من تأثيره على الماده الخاضعه، أى أن الرقم الهيدروجينى الأمثل يخص الإنزيم بدرجة اكبر من الماده الخاضعه. بالإضافة إلى ذلك فإن الحيود الشديد عن الرقم الهيدروجينى الأمثل قد يغير من الهيئة التركيبية أو البناء الثالثى للإنزيم والذى يؤثر على المركز النشط الخاص به.

جدول ٧ ـ ٤

الرقم الهيدروجينى الأمثل لبعض الإنزيمات

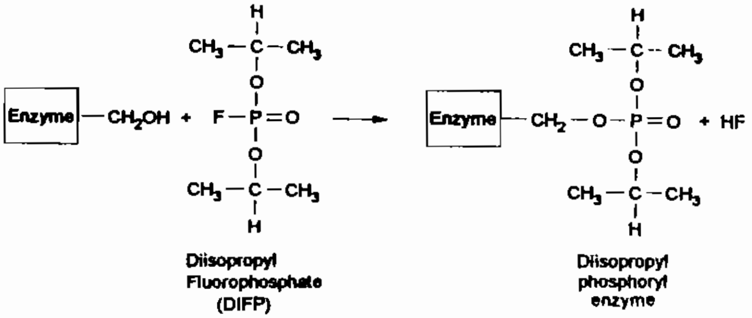
الانزيم	الرقم الهيدروجينى الأمثل
ببسين Pepsine	١,٥
كاتاليز Catalase	٧,٦
أرجنيز Arginase	٩,٧

الإنزيمات يمكن تثبيطها بواسطة جزيئات متخصصة

تثبيط النشاط الإنزيمى بواسطة الجزيئات الصغيرة أو الأيونات له أهمية كبيره لأنه يمثل الميكانيكية الأساسية للسيطرة على نشاط الإنزيمات فى الأنظمة البيولوجية. كما أن عمل العديد من العقاقير والمواد السامة يتم بتثبيطها للإنزيمات. إضافة إلى ذلك فإن دراسة تثبيط الإنزيمات له أهمية كبيرة فى التعرُّف على ميكانيكية عمل الإنزيمات والتخصص للمادة الخاضعة وطبيعة المجموعات الفعّاله فى المركز النشط.

ويكون تثبيط الإنزيم إمّا عكسياً أو غير عكسى، ففى التثبيط غير العكسى يرتبط المثبط تساهميا بالإنزيم، أو أنه يرتبط بقوة بالإنزيم بحيث يكون إنفصاله من الإنزيم بطيئاً جداً. فمثلا إنزيم acetylcholine estrase ، والذى يلعب دوراً مهماً فى نقل النبضات العصبية، يثبط لا عكسيا بواسطة مركب Diisopropyl fluorophosphate (يختصر إلى DIFP)، فيتفاعل هذا المركب مع أحد جزيئات السيرين الموجوده فى المركز النشط للإنزيم ليكوّن مشتق غير نشط للإنزيم هو diisopropylphosphoryl enzyme (شكل

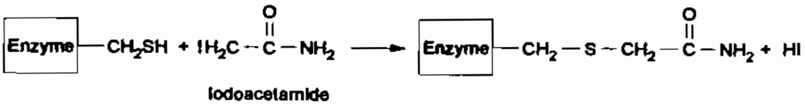
٧ ـ ١٤). ولقد وجد أن لمركب DIFP له تأثير مثبط غير عكسى على عدد آخر من الإنزيمات والتى تشمل trypsin و chemotrypsin و elastase و phosphoglu-comutase. وجميع هذه الإنزيمات تحتوى على سيرين فى مراكزها الفعّاله والذى يشارك فى نشاطها الحفزى.



شكل ٧ ـ ١٤

ثبيط إنزيم acetylcholine estrase بواسطة DIFP

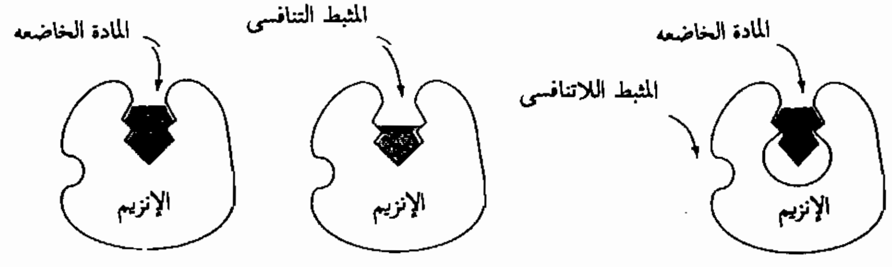
من المثبطات غير العكسية الأخرى مركب أيودو أسيتاميد iodoacetamide الذى يرتبط تساهميا مع مجموعة السلفهيدريل (-SH) لبعض الإنزيمات (شكل ٧ ـ ١٥).



شكل ٧ ـ ١٥

تثبيط الفعالية الإنزيمية بارتباط الأيودو أسيتاميد مع جزئ السستين فى الانزيم

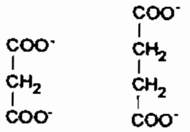
على العكس من ذلك يتميز التثبيط العكسى بالإتزان السريع بين المثبط والإنزيم. ويعتبر التثبيط التنافسى competitive inhibition أبسط أنواع التثبيط العكسى، ويشابه المثبط التنافسى فى تركيبه لتركيب الماده الخاضعه، ويرتبط (أى المثبط التنافسى) بالمركز الفعّال للإنزيم (شكل ٧ ـ ١٦). ويؤدى ذلك إلى منع الماده الخاضعه من الإرتباط بنفس المركز الفعال. ويخفض المثبط التنافسى من سرعه التفاعل الإنزيمى وذلك



١٦ ـ ٧

التمييز بين المثبط التنافسى والمثبط اللاتنافسى. اليسار، معقد الإنزيم والماده الخاضعه، الوسط، المثبط التنافسى يمنع الماده الخاضعه من الإرتباط بالإنزيم. اليمين، لايمنع المثبط اللاتنافسى الماده الخاضعه من الإرتباط بالإنزيم.

بالإقلال من نسبة جزيئات الإنزيم التى ترتبط بها الماده الخاضعه. والمثال النموذجى للتثبيط التنافسى هو تأثير المالونات malonate على إنزيم succinate dehydrogenase، وهو الإنزيم الذى ينزع ذرتى هيدروجين من السكسنات.



مالونات سكنات

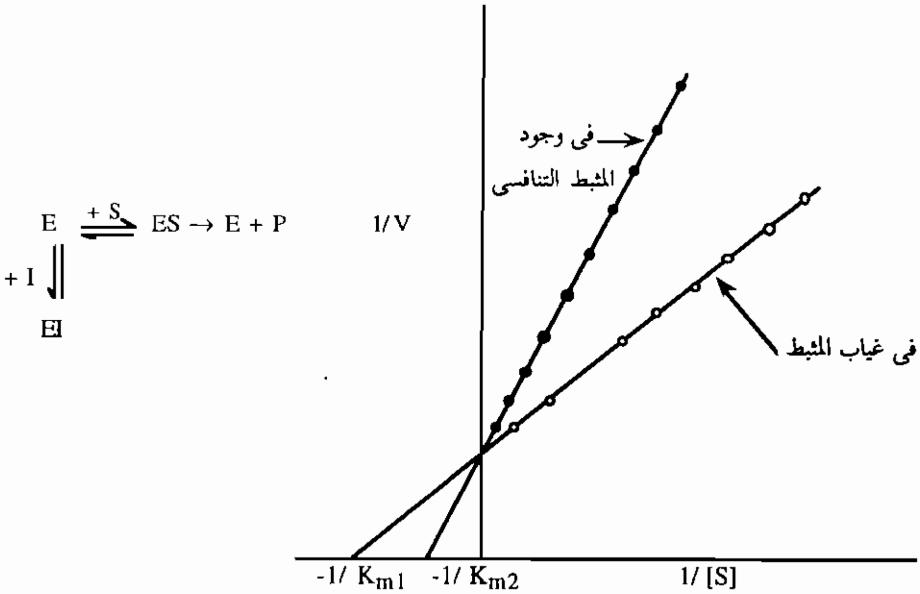
يكون التثبيط اللاتنافسى noncompetitive inhibition عكسيا أيضا، إذ يرتبط المثبط والماده الخاضعه فى نفس الوقت على جزئ الإنزيم، أى أنه لايوجد تداخل بين موضعى إرتباطهما. ويعمل المثبط اللاتنافسى على تقليل رقم التحول للانزيم بدلا من تقليل نسبة جزيئات الإنزيم المرتبطة بالماده الخاضعه. هنالك بعض الحالات الاكثر تعقيداً والناتجة عندما يؤثر المثبط على إرتباط المادة الخاضعه وعلى رقم التحول للإنزيم فى نفس الوقت.

كذلك يمكن أن يثبط النشاط الإنزيمى نتيجة للتداخلات بين المراكز الفعاله الموجوده على الوحدات الفرعيه المختلفه للإنزيمات المركبة. ولهذا النوع من التثبيط، والذى يسمى بالتثبيط الألوستيرى (غير الوضعى) allosteric inhibition أهمية فسيولوجية كبيرة.

يمكن التفرقه بين التثبيط التنافسى واللاتنافسى حركياً

يمكن التمييز بين التثبيط التنافسى واللاتنافسى وذلك بتقدير سرعه التفاعل باستخدام تركيزات مختلفه من المادة الخاضعه والمثبط.

١ ـ التثبيط التنافسى: يحدث التثبيط التنافسى كنتيجة لتنافس كل من الماده الخاضعه والمثبط على الارتباط بالمركز النشط للإنزيم، وبالإمكان التغلب على التثبيط التنافسى بزيداة تركيز الماده الخاضعه فى وسط التفاعل، وتعتمد درجة التثبيط فى هذا النوع على تركيز كل من المثبط والمادة الخاضعه وعلى الألفة النسبية الموجوده بين كل من المثبط والماده الخاضعه على الإرتباط بالمركز الفعّال للإنزيم. زيادة الميل لرسم المقلوب المزدوج فى وجود المثبط يعبر عن قوة إرتباط المثبط التنافسى بالإنزيم. فى التثبيط التنافسى تتغير قيمة K_m لكن لا تتغير السرعه القصوى (شكل ٧ ـ ١٧)



شكل ٧ ـ ١٧

رسم المقلوب المزدوج للعلاقة بين السرعة الأولية وتركيز الماده الخاضعه فى وجود وفى عدم وجود المثبط التنافسى.

وفى وجود المثبط التنافسى فإن معادله ١٣ تصبح كالآتى

$$\frac{1}{V} = \frac{1}{V_{max}} + \frac{K_m}{V_{max}} \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)\left(\frac{1}{[S]}\right) \quad (١٨)$$

حيث [I] هى تركيز المثبط، و K_i هى ثابت التفكك لمعقد الإنزيم ـ المثبط.

$$E + I \rightleftharpoons EI$$

$$K_i = \frac{[E]\ [I]}{[EI]} \quad (١٩)$$

وبكلمات أخرى، فإن ميل الخط يزيد بعامل $(1 + [I] / K_i)$ فى وجود المثبط التنافسى.

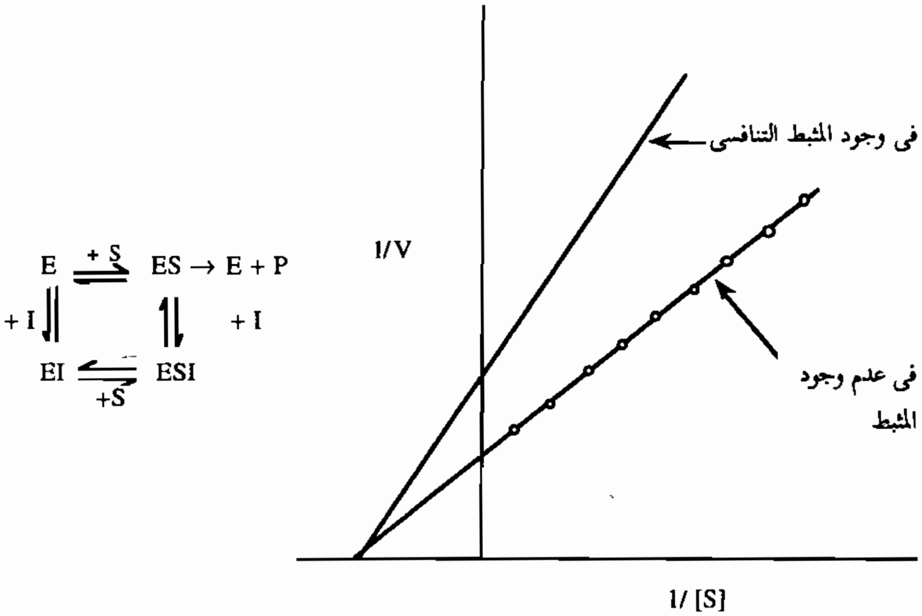
٢ ـ التثبط اللاتنافسى : لا يمكن التغلب على هذا النوع من التثبيط بزيادة تركيز المادة الخاضعة، إذ يرتبط المثبط بصورة غير عكسية بموقع ما على سطح الإنزيم، ولايمكن إزاله المثبط من موقعه بزياده الماده الخاضعه. ويعتمد التثبيط اللاتنافسى على تركيز المثبط والألفه الموجوده بين المثبط والإنزيم، وتبقى قيمة K_m ثابتة ولا تتغير فى هذا النوع من المثبط، بينما لا تصل سرعه التفاعل إلى السرعه القصوى (شكل ٧ ـ ١٨).

وفى وجود المثبط اللاتنافسى فإن الميل الذى يساوى K_m / V^I_{max} يزيد بنفس العامل. والسرعة القصوى فى وجود المثبط اللأتنافسى V^I_{max} تعطى بالعلاقة التالية

$$V^I_{max} = \frac{V_{max}}{1 + [I] / K_i} \quad (٢٠)$$

أنظمة الإنزيمات المركبه تساعد فى زيادة معدل التفاعلات الخلوية

تعتبر كفاءة الإنزيمات فى تعجيل التفاعلات البيوكيميائية وتنظيمها فى الخلية من أساسيات المحافظة على الحياه. ويمكن توضيح معدّل التحولات الكيميائية إذا أُخذ فى



شكل ٧ ـ ١٨

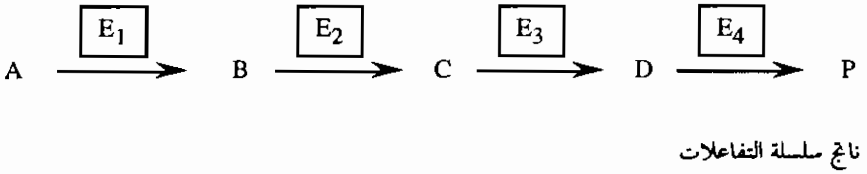
رسم المقلوب المزدوج للعلاقة بين السرعة الأولية وتركيز الماده الخاضعه في وجود وفي عدم وجود المثبط التنافسي.

الإعتبار أن خلية الثديات النموذجية تفكك وتستعوض كل جزيئات ATP فيها خلال دقيقة واحدة أو دقيقتين، وهذا يمثل إستهلاك حوالى $١٠^{٧}$ جزئ ATP بواسطة الخليه كل ثانيه (أو واحد جرام لجسم الإنسان كل دقيقة).

وبالرغم من أن معدّل التفاعلات الخلويه سريعه جداً بسبب الحفز الإنزيمي، فإن هناك بعض الإنزيمات المهمه تعمل بأقصى كفاءة بحيث أن زيادة كفاءتها عن ذلك تكون بدون تأثير لأن الخطوه المحدده لمعدل التفاعل تكون خطوه تصادم الإنزيم مع الماده الخاضعه، أى أن معدل التفاعل يصبح مقيداً بالإنتشار diffusion limited . وفي حالة ما يكون التفاعل مقيداً بالإنتشار، فإن معدل التفاعل سوف يعتمد على تركيز كل من الإنزيم والماده الخاضعه. لذلك فإنه لكي تتم سلسلة من التفاعلات بمعدل سريع فإن

الإنزيمات المشتركة فى هذا التحول والمواد والوسيطة يجب أن تكون موجوده بتركيز مرتفع. وإذا نظرنا إلى الأنواع العديدة من التفاعلات التى تتم فى الخليه، نجد أن هناك حدوداً تفرض على تركيز المواد الخاضعه فى الخليه. وفى الحقيقة فإن معظم الأيضات metabolites توجد فى الخلايا بتركيز ميكرومولر، وتركيز معظم الإنزيمات يكون أقل من ذلك . كيف يمكن إذن الوصول إلى معدّلات تفاعل كبيرة ؟.

إن الإجابه على هذا السؤال تكمن فى تنظيم العناصر الخلوية، فيمكن زيادة معدّل التفاعلات بدون زيادة تركيز المواد المتفاعله وذلك بتجميع الإنزيمات المختلفه المشتملة فى سلسلة من التفاعلات فى نظام إنزيمى مركب multienzyme system. فى مثل هذه الأنظمة الإنزيمية ينتقل ناتج حفز الإنزيم الأول مباشرة إلى الإنزيم التالى وهكذا حتى الناتج النهائى (شكل ٧ ـ ١٩). وهذا التنظيم يسمح بالوصول إلى معدّلات تفاعل كبيره وذلك بالتغلب على حدود الانتشار ، وتركيز المواد الخاضعه، وكذلك حماية المركبات الوسيطة من التفاعلات المنافسة.



شكل ٧ ـ ١٩

مخطط بيانى لنظام إنزيمى مركب يحتوى على أربعة إنزيمات E_1 و E_2 و E_3 و E_4، التى تقوم بتحول المركب A إلى P، وهو ناتج سلسلة التفاعل، فى أربع خطوات محفزة إنزيميا.

تحتوى أنظمة الإنزيمات المركبة على واحد أو أكثر من الإنزيمات الخاضعه للتنظيم تُعرف بالإنزيمات المنظّمة.

يقوم كل نظام إنزيمى مركّب بتنفيذ سلسلة بناء أو هدم، مثال ذلك تحوُّل الجلوكوز إلى حمض لاكتيك فى العضلات. وفى كل نظام إنزيمى مركب يوجد إنزيم واحد على

الأقل فى السلسلة يخضع نشاطه للتنظيم. وهذه الإنزيمات التى يخضع نشاطها للتنظيم بالتثبيط أو التنشيط بواسطة إشارات جزيئية مختلفة تعرف بالإنزيمات المنظِّمة regulatory enzymes . يوجد قسمان من الإنزيمات المنظِّمة هما الإنزيمات غير الوضعية (الألوستيريه allosteric enzymes) أو الإنزيمات المُنظِّمة بالتداخلات غير التساهمية، أما القسم الثانى يسمى الإنزيمات المُنظِّمة بالتداخلات التساهمية.

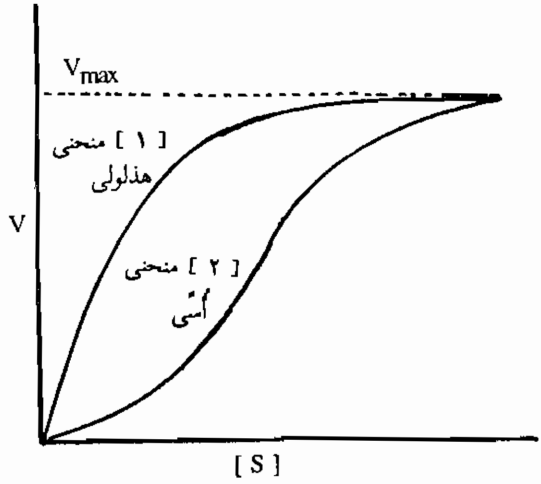
تنظيم الإنزيمات غير الوضعيه يتم بالتداخلات غير التساهمية لمؤثِّرات جزيئية

غالبا ما يحفز الإنزيم غير الوضعى التفاعل الأول فى سلسلة التفاعلات التى يحفزها نظام الإنزيمات المركبة، وهذا الإنزيم يثبط بالناتج النهائى لهذا النظام الإنزيمى. فعند زيادة الناتج النهائى عن إحتياج الخلية فإنه يُثبط الإنزيم الأول (الإنزيم الالوستيرى) فى السلسلة وبالتالى ينخفض معدَّل الحفز للسلسلة كلها إلى معدَّل الناتج النهائى الذى تحتاجه الخلية. وهذا النوع من التثبيط يطلق عليه التثبيط بالتغذية المرتدة Feedback inhibition. ويكون هذا النوع من التثبيط عكسياً، فعندما يهبط مستوى ناتج التفاعل إلى حد معين ينشط الإنزيم الالوستيرى ويترتب على ذلك إعادة بناء ناتج التفاعل مرة أخرى. وتثبيط الإنزيم لايتم عن طريق إرتباط المثبط بالمركز الفعال للإنزيم أى مركز إرتباط الماده الخاضعه ولكنه يرتبط بموضع آخر يُعرف بالموضع التنظيمى regulatory site، ويكون هذا الإرتباط غير تساهمى والذى يحول الهيئة النشطة للإنزيم إلى هيئة غير نشطة. فى بعض الحالات الأخرى فإن الإنزيم غير الوضعى يُنشط بواسطة جزيئات أخرى غير ناتج التفاعل التى تتجمع عندما يهبط مستوى ناتج السلسلة فى الخلية. وهذه الجزيئات الأخيره التى يطلق عليها المؤثِّرات أو المستحثَّات الموجبه positive modulators أو المنشطات activators ترتبط أيضا بمركز تنظيمى وتؤدى إلى تغيير فى الهيئة الفراغية مصحوبا بزيادة فى جاذبيه الإنزيم للماده الخاضعه. وفى حالات أخرى يرجع التأثير المنشط لبعض المؤثرات الموجبة إلى فعلها المضاد أو المعاكس للمثبطات. وقد يكون الفعل المعاكس نتيجة لتنافس مباشر بين المثبطات والمستحثَّات الموجبه على مكان إرتباط واحد أو نتيجة تأثيرات مضادة على الهيئة الفراغية للإنزيم فى أماكن غير وضعيه مختلفة. وعلى

أيه حال فإن محصلة هذان التأثيران المتضادان (التثبيط والتنشيط) هى زيادة المقدرة على التحكم فى نشاط الإنزيم غير الوضعى.

الإنزيمات غير الوضعية لاتخضع لحركيات ميكيلس ـ مينتين

ساعد نموذج ميكيلس ـ مينتين كثيرا على تطوير كيمياء الإنزيمات، إذا تميّز هذا النموذج ببساطته وإمكانية تطبيقة على عدد كبير من الإنزيمات. إلا أنه يُوجد عدد من الإنزيمات التى لا تخضع لحركيات ـ ميكيلس مينتين ألا وهى الإنزيمات الألوستيريه (غير الوضعية) allosteric enzymes التى تُعطى منحنى أسّى sigmoid للعلاقة بين السرعة وتركيز الماده الخاضعه بدلا من المنحنى الهذلولى hyperbolic المميز لنموذج ميكيلس ـ مينتين (شكل ٧ ـ ٢٠). وتتميز الإنزيمات الألوستيريه بأنها تتكون دائما من عدة وحدات فرعية subunits وتحتوى على مركز فعّال ومركز تنظيمى، وغالبا ما تحفز التفاعلات التى تقع فى مناطق التفرع فى مسار الأيض.



شكل ٧ ـ ٢٠

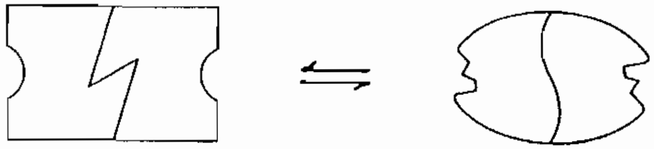
تأثير تركيز الماده الخاضعه على سرعه التفاعل المحفز بـ [١] ـ إنزيم يخضع لحركيات ميكيلس ـ مينتين و[٢] ـ إنزيم ألوستيرى ذو حركيات أسّيه.

إن العنصر الحركى المميز لمعظم الإنزيمات الألوستيريه هو العلاقه بين سرعه التفاعل وتركيز الماده الخاضعه. فمن الملاحظ فى هذه الإنزيمات أن ارتباط أحد جزيئات الماده

الخاضعه بأحد المراكز على الإنزيم يحدث تغيرات تركيبيه وإلكترونيه فى الإنزيم والتى تؤدى إلى زياده أُلفه المراكز المجاوره للماده الخاضعه، ويطلق على هذه الظاهره بالارتباط التعاونى cooperative binding والتى تعطى المنحنى الأسّى. ولقد اقترح نموذجان للارتباط التعاونى هما النموذج المتوافق concerted model والنموذج التعاقبى sequen-tial model. وكلا النموذجين إعتمد على ملاحظة أن كل الإنزيمات الالوستيريه تتألف من عده وحدات فرعيه subunits.

النموذج المتوافق للتداخلات الألوستيرية

لنأخذ هذا النموذج ونطبقه على إنزيم ألوستيرى مُألّف من وحدتين فرعيتين متشابهتين لكل منهما موضع فعّال واحد. يفترض النموذج المتوافق أن الإنزيم يوجد فى صورة مخلوط من هيئتين تركيبيتين فى حالة إنزان هما الهيئة المرتخية relaxed (R) form ذات أُلفة عالية تجاه المادة الخاضعه والهيئة المشدوده tense (T) form ولها أُلفه منخفضة تجاه الماده الخاضعه (شكل ٧ ـ ٢١).



الهيئة المرتخية R form
لها ألفه عالية تجاه المادة الخاضعه.

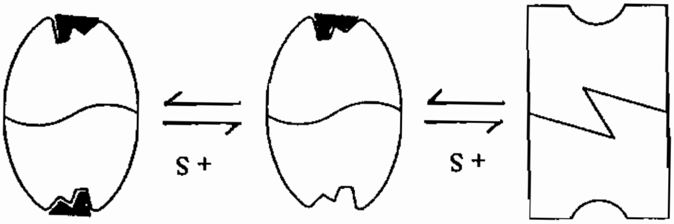
الهيئة المشدودة T form
لها أُلفه منخفضة تجاه الماده الخاضعه

شكل ٧ ـ ٢١

مخطط بيانى للهيئتين R و T للإنزيم الألوستيرى

ومن الافتراضات المهمه فى هذا النموذج أنه يجب أن تكون للوحدتين الفرعيتين للإنزيم الألوستيرى نفس الهيئة التركيبية (أى أنه يجب الحفاظ على تجانس الوحدتين). وبناءاً على ذلك توجد الهيئة التركيبية RR والأخرى TT إلا أنه لا توجد الهيئة التركيبية RT . وفى حالة عدم وجود المادة الخاضعه تكون معظم جزيئات الإنزيم فى الهيئة T .

ويؤدى إرتباط المادة الخاضعه بالهيئة التى لها ألفه عاليه (R) إلى تغيير حاله الإتزان فى إتجاه هذه الهيئة (شكل ٧ ـ ٢٢). وعند ارتباط المادة الخاضعه بأحد الوحدتين فإن الوحده الأخرى فى نفس الإنزيم يجب أن تكون فى الهيئة R أيضا طبقا للفرضيات الأساسية فى هذا النموذج. يترتب على ذلك زيادة نسبه جزيئات الإنزيم فى الهيئة R بصورة مستمر بإضافة المادة الخاضعه، وبهذا يكون إرتباط المادة الخاضعه بالإنزيم تعاونيا.



شكل ٧ ـ ٢٢

النموذج المتوافق لارتباط المادة الخاضعه تعاونيا بالانزيم الالوستيرى. تتغير الهيئة TT (ذات الألفة المنخفضة) إلى الهيئة RR (ذات الألفة العالية) عند إرتباط الجزئ الأول من المادة الخاضعه.

ويمكن فهم تأثيرات المنشطات والمثبطات الألوستيرية من النموذج المتولفق، حيث يفضل المثبط الالوستيرى الارتباط بالهيئة T ، بينما يفضل المنشّط الالوستيرى الارتباط بالهيئة R (شكل ٧ ـ ٢٣). يترتب على ذلك أن يعمل المثبط الالوستيرى على تغيير حاله الإتزان فى إتجاه الهيئة T ، بينما يغير المنشط الالوستيرى حاله الاتزان فى إتجاه الهيئة R.

النموذج التعاقبى للتداخلات الألوستيرية ·

يعتمد هذا النموذج على ثلاثة افتراضات:

١ ـ للإنزيم الالوستيرى هيئتين تركيبتين فقط (المسترخيه R والمشدودة T) لأى وحده فرعية للإنزيم.

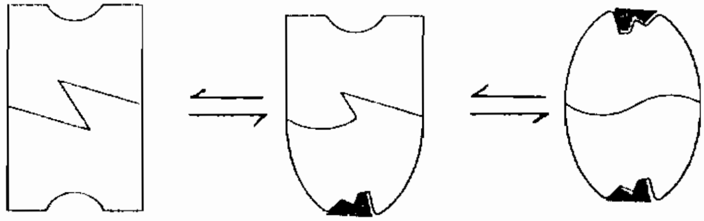
٢ ـ يؤدى إرتباط المادة الخاضعه إلى تغيير شكل الوحدة الفرعيه التى يتم فيها الارتباط، ولاتتغير الهيئة التركيبيه لبقيه الوحدات الفرعيه المكونه لجزئ الإنزيم بشكل ملحوظ.

شكل ٧ ـ ٢٣

فى النموذج المتوافق يفضل المثبط الالوستيرى الارتباط بالهيئة T وتزيد من استقرارها، بينما يفضل المنشط الالوستيرى الارتباط بالهيئة R ويزيد من استقرارها.

٣ ـ إن التغير الحاصل فى الهيئة التركيبية فى وحده فرعيه واحده نتيجة لارتباط الماده الخاضعه بها يؤدى إما إلى زيادة أو انخفاض ألفه إرتباط الماده الخاضعه بالوحدات الفرعيه الأخرى فى نفس جزئ الإنزيم.

ويوضح شكل (٧ ـ ٢٤) عملية إرتباط الماده الخاضعه بالإنزيم الالوستيرى. يعتبر الإرتباط تعاونيا إذا كانت ألفه RT تجاه الماده الخاضعة أكبر مما عليها تجاه TT.



شكل ٧ ـ ٢٤

النموذج التعاقبى لارتباط الماده الخاضعه تعاونيا بالإنزيم الالوستيرى. مركز الارتباط غير المشغول فى RT له ألفه أعلى تجاه الماده الخاضعه مقارنه بالمركز الفعال فى TT.

يختلف النموذج التعاقبى عن النموذج التوافقى فى عدة أوجه:

أولا: لايفترض وجود حالة الإتزان بين الهيئة المرتخيه R والهيئة المشدودة T فى النموذج التعاقبى فى حاله عدم وجود الماده الخاضعه، إلا أنه بدلا من ذلك يفترض أن إرتباط الماده الخاضعه يؤدى إلى تحفيز انتقال الهيئة المشدودة T إلى الهيئة المرتخيه R.

ثانيا: إن التغير فى الهيئة التركيبية من المشدودة T إلى المرتخية R يكون تعاقبيا وليس توافقيا وتكون الحالة المختلطة RT هى السائدة بالمقابل لا توجد هذه الحاله فى النموذج التوافقى. وأخيرا فإن التداخلات بين الوحدات الفرعيه تكون بالضرورة موجبة فى النموذج التوافقى لكنها تكون إما موجبه أو سالبه فى النموذج التعاقبى، وبذلك تعتمد شده إرتباط جزئ الماده الخاضعه الثانى على التأثير الذى تركه جزئ الماده الخاضعه الأولى عند ارتباطها بالإنزيم.

وأخيراً يبقى السؤال التالى: أى من النموذجين المذكورين هو الأصح؟. إن الجواب على ذلك كما يلى: يكون النموذج التوافقى مناسبا لبعض البروتينات الالوستيريه، والنموذج التعاقبى مناسبا للبعض الآخر. بالمقابل لاينطبق أى من النموذجين السابقين على بعض البروتينات الالوستيريه الأخرى. ولمثل هذه البروتينات فإن الافتراض بوجود هيئتين (R و T) فقط قد يكون افتراض مقيد. ويحتاج ذلك إلى نماذج أخرى اكثر تعقيداً لتتلاءم مع الخواص الالوستيريه لهذه البروتينات.

الروابط الالكتروستاتيكية والهيدروجينية وڤان دير فالس فى معقدات الإنزيمات والمواد الخاضعه

توجد ثلاثة أنواع مختلفه من القوى التى تساعد فى التداخلات الجزيئية العكسية التى تحدث فى الانظمة البيولوجية. ومن أمثلة التداخلات الجزيئية العكسية فى الأنظمة البيولوجية إرتباط المواد الخاضعة بالإنزيمات، وانطواء folding الجزيئات الكبيره، والتداخلا التى تحدث بين الخلايا ذاتها، وتحتاج كل هذه التداخلات الجزيئية إلى الروابط الالكتروستاتيكية والروابط الهيدروجينية وروابط ڤان ديرفالس. وهذه الروابط غير التساهمية الأساسية الثلاثة تختلف فيما بينها فى التخصص والقوه والاحتياجات الهندسية. إضافة إلى ذلك فإن هذه الروابط تتأثر بطرق مختلفة بوجود الماء الذى يؤثر عليها تأثيرا كبيراً. وسوف نأخذ الآن وبشئ من التفصيل خواص كل رابطة من الروابط الثلاثة المذكوره.

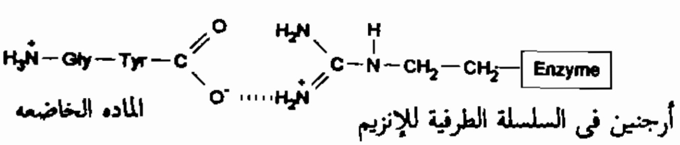
المواد الخاضعه ذات الشحنة الكهربية يمكن أن ترتبط بالمجاميع الكيميائية على الإنزيمات والتى تحمل شحنه مضاده

تتمكن مجموعه كيميائيه حامله للشحنه على الماده الخاضعة من التداخل مع مجموعه حامله لشحنه مضاده على الإنزيم. وقوه (F) مثل هذا التداخل الالكتروستاتيكى تقدر باستخدام قانون كولومب Coulomb,s law

$$F = \frac{q_1 \, q_2}{r^2 \, D}$$

حيث تمثل كل من q_1 و q_2 شحنات المجموعتين و r المسافه بينهما و D ثابت الثنائى الكهربى للوسط. ويكون التداخل الالكتروستاتيكى أقصاه فى الفراغ (حيث تكون D تساوى ١)، ويكون التداخل ضعيفاً جداً فى وسط كالماء (حيث تكون D مساويه لـ ٨٠).

ومن أمثلة التداخل الالكتروستاتيكى ارتباط جليسيل - L - تيروزين (glycyl - L - tyrosine) بإنزيم Carbxypeptidase، وهو أحد الإنزيمات المحلله للبروتين والذى يفكك بواقى الطرف الكربوكسيلى لسلسلة عديد الببتيد (الماده الخاضعه فى هذا المثال عباره عن ببتيد ثنائى). فمجموعة الكربوكسيل الطرفية السالبه الشحنة للببتيد الثنائى الذى يمثل الماده الخاضعه تتداخل (تتفاعل) مع مجموعة الجوانيدينيم guanidinium group الموجبه الشحنة فى الحمض الأمينى أرجنين على الإنزيم. وتقدر المسافة بين هذه المجاميع المتضاده فى الشحنة لـ ٢,٨ انجستروم.

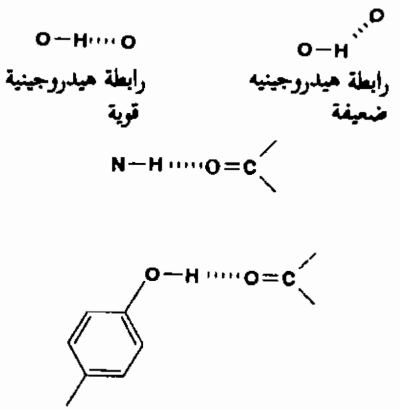


يطلق أيضا على هذا النوع من التداخل بالرابطه الأيونيه ionic bond، أو الارتباط الملحى salt likage، أو الجسر الملحى salt bridge، أو الزوج الأيونى ion pair. وكل هذه المصطلحات لها نفس المعنى: أى تداخل (تجاذب) الكتروستاتيكى بين المجموعات

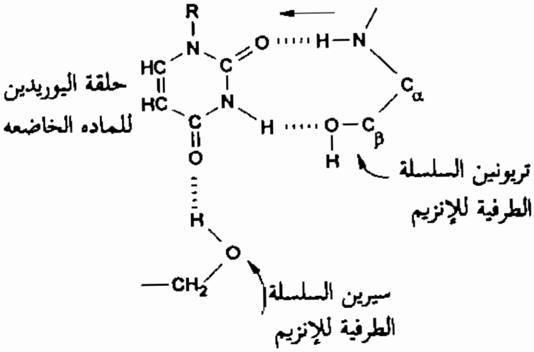
المتضاده فى الشحنه. فالماده الخاضعه سالبه الشحنه يمكن أن تكوّن رابطه الكتروستاتيكية مع السلسلة الطرفية الموجبه الشحنه العائدة إماً للارجنين أو اللايسين. وتعتبر أيضا مجموعه الايميدازول imidazol group فى الهستيدين ومجموعه الأمينو الطرفية مواضع ارتباط للمواد الخاضعه السالبه الشحنه. أماً بالنسبة للماده الخاضعه الموجبه الشحنه، فإن مواضع ارتباطها على الانزيم هى مجاميع الكربوكسيل السالبه الشحنه فى الاسبارتات والجلوتامات، وكذلك مجموعه الكربوكسيل الطرفية لسلسلة عديد الببتيد.

المواد الخاضعه ترتبط بالإنزيمات بواسطة روابط هيدروجينية موجهه بدقة

العديد من المواد الخاضعه تكون عديمة الشحنة، إلا أنها بالرغم من ذلك ترتبط الإنزيمات بألفه وتخصص عاليين. والتداخل الأساسى لمثل هذه المواد الخاضعه مع الانزيمات، وكذلك لمعظم المواد الخاضعه الحاملة للشحنات يرجع إلى الروابط الهيدروجينية (راجع فصل ٢). ومن الصفات المهمة للروابط الهيدروجينية أنها روابط موجهه directional bond، بمعنى أن الرابطه الهيدروجينية تكون قوية إذا كانت الذرة المانحة للهيدروجين وذره الهيدروجين والذره المستقبلة للهيدروجين على خط مستقيم، بينما إذا كانت الذرة المستقبلة تشكل زاوية مع الخط الواصل بين الذره المانحة والهيدروجين، فإن الرابطة الهيدروجينية تكون ضعيفة ويزداد ضعفها بزيادة الزاوية.



يمكن توضيح دور الرابطة الهيدروجينية فى التداخل بين المواد الخاضعه والإنزيمات بالنظر إلى ارتباط وحده اليوريدين للماده الخاضعه مع إنزيم الريبو نيوكلييز ribonulease من البنكرياس، وهو أحد الإنزيمات المفككة لحمض ريبونيوكلييك (شكل ٧ ـ ٢٥). يلاحظ اشتراك ثلاثة روابط هيدروجينيه فى عملية الربط:



شكل ٧ ـ ٢٥

التداخل بالروابط الهيدروجينجة بين المادة الخاضعه وإنزيم الريبونيوكلييز.

١ ـ أحد مجاميع C = O فى حلقة اليوريدين تكوّن رابطة هيدروجينية مع N – H فى الببتيد.

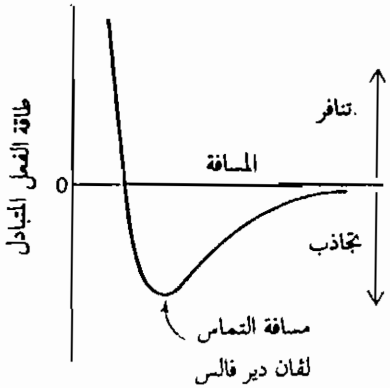
٢ ـ مجموعة N – H فى حلقة اليوريدين تكوّن رابطة هيدروجينية مع OH – فى باقى الثريونين.

٣ ـ مجموعة C = O الأخرى فى حلقة اليوريدين تكوّن رابطة هيدروجينية مع مجموعة OH – فى باقى السيرين.

تداخلات ڤان ديرفالس بين الإنزيم والماده الخاضعه تكون مُهمّة عندما يوحد تكامل (تطابق) مجسم بينهما

توجد قوى تجاذب غير متخصصه بين أى ذرتين عندما تتراوح المسافة بينهما من ٣ إلى ٤ انجستروم. ويطلق على هذا التداخل أو التجاذب برابطة ڤان دير ڤالس التى تكون أضعف وأقل تخصصا من الرابطة الهيدروجينية والرابطة الالكتروستاتيكية، ولكنها لا تقل عنهما أهمية فى الأُنظمة البيولوجية. والأساس فى تكوين رابطة ڤان دير ڤالس هو تغير

توزيع الشحنة الالكترونية حول الذرة لحظياً بمرور الوقت. ففى أى لحظة ما، لا يكون توزيع الشحنة حول الذرة متماثل بشكل كامل، وعدم التماثل المؤقت هذا فى الشحنة الالكترونية حول الذرة يؤدى إلى تغيير توزيع الالكترونات حول الذرات المجاورة. ومن المعروف أن التجاذب بين ذرتين يزداد كلما اقتربتا من بعضهما البعض إلى أن يفصل بينهما ما يسمى بمسافة التماس لڤان دير ڤالس Van der Waals Contact distance (شكل ٧ ـ ٢٦). أماً إذا كانت المسافة بين ذرتين أقل من مسافة التماس لڤان دير ـ



شكل ٧ ـ ٢٦

طاقة التداخل لڤان دير ڤالس كداله فى المسافة بين الذرتين

ڤالس، فإن ذلك يؤدى إلى تنافر قوى بينهما نظرا للتداخل الحاصل بين سحب الالكترونات الخارجية outer electron clouds. فمثلا تقدر مسافة التماس بين ذرة اكسجين وذرة كربون بـ ٣,٤ انجستروم، والتى هى عبارة عن مجموع انصاف اقطار التماس contact radii لذرتى الاكسجين (١,٤ انجستروم) والكربون (٢,٠ انجستروم). ومدون فى جدول (٧ ـ ٥) انصاف اقطار التماس لبعض الذرات.

وتقدر طاقة رابطة ڤان دير ڤالس لزوج من الذرات بحوالى ١ كيلو سعر / مول، وهذه الطاقة أقل بكثير من طاقة الرابطة الهيدروجينية والرابطة الالكتروستاتيكية التى تتراوح طاقتهما بين ٣ ـ ٧ كيلو سعر/ مول. يتضح من ذلك عدم وجود أى تأثير لرابطة واحدة من روابط ڤان دير ڤالس، إذ ان قوتها (أى الرابطة الواحدة) لاتزيد إلا قليلا عن متوسط

متوسط الطاقة الحرارية للجزئيات على درجة حرارة الغرفة الاعتيادية (٦٥, كيلو سعر/ مول). ويكون لروابط ڤان دير فالس أهمية كبيره فى حالة واحدة وهى عند اقتراب عدد كبير من ذرات المادة الخاضعة وفى نفس الوقت مع عدد كبير من ذرات الإنزيم. وتتلاشى قوى ڤان دير فالس بسرعه عندما تكون المسافة بين زوج من الذرات أكبر بانجستروم واحد من مسافة التماس بينهما. ويتمكن عديد من ذرات الماده الخاضعه من التداخل أو التفاعل مع العديد من ذرات الإنزيم إذا كان هناك تطابق فى الشكل المجسّم بين الماده الخاضعه والإنزيم. وبكلام آخر، يحدث تداخل ڤان دير فالس فعّال بين الماده الخاضعه والإنزيم إذا كان هناك تتام بينهما.

جدول ٧ ـ ٥

نصف قطر التماس لڤان دير فالس لبعض الذرات

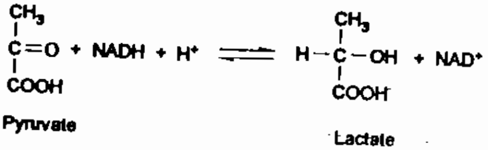
الذرة	نصف القطر (انجستروم)
H	١,٢
C	٢,٠
N	١,٥
O	١,٤
S	١,٨٥
P	١,٩

الأيسو إنزيمات صور مختلفة لنفس الإنزيم تحفز نفس التفاعل ولكنها تختلف فى الثوابت الحركية

قد يتواجد إنزيم ما فى الكائنات المختلفة أو فى الانسجة المختلفة لنفس الكائن فى صور مختلفة التى تحفز نفس التفاعل ولكنها تختلف فى تركيبها وفى الثوابت الحركية (K_m ، V_{max})، وكذلك فى حساسيتها تجاه المثبطات والمنشطات. ويطلق على هذه الصور المتعددة لنفس الإنزيم بالايسو إنزيمات isoenzymes أو الايسوزيم isozymes. وترجع أهمية وجود الأيسو إنزيمات إلى اختلاف الكائنات المختلفة والأنسجة المختلفة فى درجة

نشاطها الأيضى، وكذلك اختلاف هذه الأنسجة فى تركيز المثبطات والمنشطات الخاصة بهذا الإنزيم. اضف إلى ذلك أنه أثناء تطور الكائن الحى، قد تحتاج مرحلة معينة من مراحل النمو إلى أحد الايسو إنزيمات دون الايسو إنزيمات الأخرى.

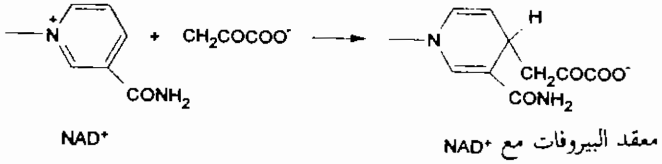
ويمكن توضيح الأساسى الوراثى ووظيفة الأيسو إنزيمات بالنظر إلى إنزيم لاكتات ويهيدروجنيز lactate dehydrogenase (LDH)، الذى يتألف من أربع وحدات من سلاسل عديد الببتيد. يقوم إنزيم لاكتات ويهيدروجنيز بحفز التفاعل التالى تحت الظروف اللاهوائية مثل أنسجة العضلات الهيكلية أثناء المجهود العضلى المكثف.



ويبدو أن الانزيم تحت الظروف الفسيولوجية يلعب دوراً مهماً فى حفز التفاعل فى كلا الاتجاهين، إلا أن تحول البيروفات إلى اللاكتات تحت الظروف اللاهوائية هى أكثر الوظائف فهما. واللاكتات التى تنتج من هذه الأنسجة تفرز إلى الدم حيث تمتص بواسطة الانسجة التى تعمل هوائيا (مثل الكبد وعضلات القلب)، حيث يمكن لانزيم لاكتات ديهيدروجنيز من تحويل اللاكتات مرة أخرى إلى البيروفات حتى يمكن استخدامها فى دورة كريبس (انظر فصل ١٢).

معظم الفقاريات تحتوى (على الأقل) على اثنين من الجينات الخاصة بانزيم لاكتات ديهيدروجنيز التى توجه بناء اثنين من سلاسل عديد الببتيد المتشابهة ولكن غير متماثلة يطلق عليهما M و H. وفى انسجة الجنين يكون كلا الجينين نشطين بدرجة متساوية والذى يؤدى إلى تكون كميات مولارية متساوية من سلسلتى عديد الببتيد M و H. والايسو انزيمات التى يمكن ان تتـكون هى M_4، $M_3 H_1$، $M_2 H_2$، $M_1 H_3$ و H_4 تكون بنسبة ١ : ٤ : ٦ : ٤ : ١، ويمكن الكشف على هذه الأيسو إنزيمات أو

الايسوزيم بواسطة الاختلاف فى الهجرة الكهربية. ويتضاعف النسيج الجنينى وتميُّزه فإنه تتغير الكميات النسبية من M و H. ففى انسجة القلب التى تعمل دائما تحت الظروف الهوائية فإن الأيسوانزيم H_4 يكون هو السائد. من ناحية أخرى نجد أنه فى العضلات الهيكلية التى تكون لاهوائية تحت ظروف النشاط العضلى المكثف يكون الايسوانزيم M_4 هو السائد. ومن الثابت أن الصورتين H و M قد صمما للقيام بوظائف مميزة. ويمكن توضيح ذلك من دراسة التأثير التثبيطى للبيروفات على انزيم لاكتات ديهيدروجنيز H_4 و M_4. يمكن للبيروفات ان تُكوِّن معقَّد تساهمى مع NAD^+ عند المركز النشط للانزيم تبعا للتفاعل التالى:



والايسوانزيم H_4 يظهر تثبيط اكبر بواسطة هذا المركب عن الايسوانزيم M_4. فا انسجة العضلات النشطة تكون لاهوائية وتنتج كمية كبيرة من البيروفات، وتثبيط انزيم لاكتات ديهيدرجنيز تحت الظروف اللاهوائية يؤدى إلى انخفاض الامداد بـ NAD^+ وغلق مسار الانحلال السُكَّرى (فصل ١١)، الذى يكون له عواقب ضارة. ومن الثابت أن انسجة العضلات الهيكلية النشطة تحتوى على مستوى عالى من البيروفات ولكنها تحوله بسهولة إلى اللاكتات. وهذا يكون ممكنا لان الصورة السائدة من انزيم لاكتات ديهيدروجنيز فى العضلات هى M_4، التى تثبط بدرجة بسيطة بواسطة البيروفات. من ناحية أخرى نجد أن انزيم لاكتات ديهيدروجنيز فى عضلات القلب (H_4) يثبط بواسطة البيروفات وذلك لمنع تبديد هذا المصدر الكربونى الغنى بالطاقة. ومن المحتمل أن الايسوانزيم H_4 يستخدم فى هذه الخلايا لتحوُّل اللاكتات الممتصة إلى بيروفات.

المراجع

Barman, T. : Enzyme Handbook, Vol. 1, Springer - Verlag, New York, 1969.

Boyer, P. D. (ed.) : The enzyme, 3rd., Academic Press, New York, 1970.

Conn, E. E., P. K. Stympf, G. Bruening, and R.H.Doi : Outlines of Biochemistry, 5th ed., John wiley & Sons, New York, 1987.

Dixon M., and E. C. Webb: Enzymes, 3rd ed., London : Longmans, 1976.

Fersht, A. : Enzyme Structure and Mechanism, Freeman, San Francisco, 1977.

Friedmann, H., (ed.) : Benchmark Papers in Biochemistry, vol. 1, Enzymes, Hutchinson Ross, Stroudsburg, Pa., 1981.

Jencks, W. P. : Cataysis in Chemistry and Enzymology, McGraw - Hill, New York 1969.

Lehninger, A.L.: Principles of Biochemistry, New York, Worth, 1982.

Newsholme E.A., and C.Start : Regulation in Metabolism, Wiley, New York, 1973.

Segel, I.H. : Biochemical Calculation, 2nd ed., Wiley, New York, 1976.

Segel, I.H. : Enzyme Kinetics : Behavior and Analysis of Rapid Equilbrium and steady state Enzyme Systems, Wiley, New York, 1975.

Stryer, L. : Biochemistry, Freeman, San Francisco, 1981.

Zubay, G., (ed.) : Biochemistry, Addison - Wesley, Reading, Mass., 1983.

تمارين

١ ـ تحت معظم ظروف الاختبارات البيولوجية المعملية يستخدم الانزيم بتركيز يماثل تركيزه تقريبا في الخلايا الحية. أحسب تركيز أى من الانزيمات في الخلايا الحية على افتراض أن

(أ) الانسجة الحية الطازجة تحتوى على ٨٠ ٪ ماء الذى يوجد جميعه داخل الخلايا.

(ب) البروتين الذائب الكلى يمثل ١٥ ٪ من الوزن الرطب.

(جـ) كل البروتينات الذائبة عبارة عن إنزيمات.

(د) متوسط الوزن الجزيئى لأى من البروتينات ١٥٠,٠٠٠.

(هـ) يوجد حوالى ١٠٠ إنزيم مختلف.

٢ ـ ما هو جزء V_{max} المشاهد عند $4\ K_m = [S]$ ؛ $6\ K_m = [S]$ ؛ $9\ K_m = [S]$ و $10\ K_m = [S]$ ؟

٣ ـ أحد الإنزيمات له تساوى $١٠^{-٣}$ مولر لأحد المواد الخاضعه. عند اختبار الإنزيم باستخدام تركيز إبتدائى مقداره $١٠^{-٥}$ مولر للماده الخاضعه وجد أن ٢ ٪ من المادة الخاضعة قد استخدمت بعد دقيقة. إحسب تركيز ناتج التفاعل بعد ٣ دقائق من بداية التفاعل ؟

٤ ـ أحد الإنزيمات يتبع حركيات ميكيلس ـ مينتين له K_m تساوى ١٠$^{-٣}$ مولر. وعندما اختبر الإنزيم عن [S] = ١٠$^{-٦}$ مولر وجد أن V تساوى ١ ميكرومول / مل دقيقة. ما هى السرعة إذا اختبر الإنزيم عند [S] = ٢ × ١٠$^{-٦}$ مولر؟

٥ ـ بالرغم من أن طرق الرسم البيانى تستخدم فى التقدير الدقيق لقيم K_m و V_{max} للتفاعلات المحفزة انزيميا، فإن هذه القيم يمكن حسابها بسرعه من سرعه التفاعل لتركيزات متزايده من الماده الخاضعه. أحسب القيمة التقريبية لـ V_{max} و K_m لتفاعل محفز إنزيميا أمكن الحصول على البيانات التالية له؟

[S] , M	V, µmol / L.min.	[S] , M	V, µmol / L.min.
2.5×10^{-6}	28	4×10^{-5}	112
4.0×10^{-6}	40	1×10^{-4}	128
1×10^{-5}	70	2×10^{-3}	139
2×10^{-5}	95	1×10^{-2}	140

٦ ـ يعتبر إنزيم كاربونيك انهيدريز فى خلايا الدم الحمراء اكثر الإنزيمات المعروفة نشاطاً. ويحفز هذا الإنزيم هيدرة CO_2 والذى يعتبر مهما فى نقل CO_2 من الانسجة إلى الرئتين.

$$H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3$$

فإذا كان ١٠ ميكروجرام من إنزيم كاربونيك انهيدريز النقى تحفز هيدره ٣, جرام CO_2 فى الدقيقة عند ٣٧ْم تحت الظروف المثلى ـ أحسب رقم التحول الانزيم كاربونيك انهيدريز ؟

٧ ـ كيف تحد ما إذا ان أحد المثبطات هو مثبط تنافسى أم مثبط لا تناقسى لإنزيم ما.

٨ ـ قدرت حركيات أحد الإنزيمات كداله فى تركيز المادة الخاضعه فى وجود ٢ × $١٠^{-٣}$ مولر من المثبط (I) وفى غيابه وكانت النتائج كالآتى:

[S]	السرعة (ميكرومول / دقيقة)	
مولر	فى عدم وجود المثبط	فى وجود المثبط
$٣, \times ١٠^{-٥}$	١٠,٤	٤,١
$٥, \times ١٠^{-٥}$	١٤,٥	٦,٤
١×١٠^{-٥}	٢٢,٥	١١,٣
٣×١٠^{-٥}	٣٣,٨	٢٢,٦
$٣, \times ١٠^{-٥}$	٤٠,٥	٣٣,٨

(أ) ما هى قيمة V_{max} و K_m فى عدم وجود المثبط؟ وفى وجود المثبط؟

(ب) ما هو نوع المثبط؟

٩ ـ رسم العلاقة بين 1/V و 1/[S] يطلق عليه رسم لاينويفر ـ بروك ـ وأحد الطرق الأخرى فى التعبير عن البيانات الحركية للإنزيم هو رسم العلاقة بين V و V/[S] والذى يعرف باسم رسم أيدى ـ هوفستر.

(أ) عدِّل معادله ميكيلس ـ منتين لتعطى V كداله فى V/[S]

(ب) ما هو دلاله الميل، التقاطع مع الاحداثى X، التقاطع مع الاحداثى Y فى رسم V مع V/[S]

(جـ) ارسم مخطط للعلاقة بين V و V/[S] فى عدم وجود مثبط، وفى وجود مثبط تنافسى وفى وجود مثبط لا تنافسى.

المرافقات الإنزيمية

Coenzymes

هناك عدداً كبيراً من التفاعلات الخلوية التى لا تتم بواسطة الإنزيمات بمفردها. فى هذه الحالة فإن الإنزيم يحفز التفاعل بالتعاون مع عامل مساعد cofactor غير بروتينى والذى يحتوى على النشاط الكيميائى المطلوب، وبذلك فإنه يمكن إعتبار العامل المساعد جزءاً ضرورياً من ميكانيكية الحفز الإنزيمى. ومن هذه العوامل المساعد الإنزيمية ما قد يكون جزيئاً عضوياً يعرف بالمرافق الإنزيمى coenzyme، الذى يرتبط أحيانا بقوة ببروتين الإنزيم ويطلق عليه فى هذه الحالة بالمجموعة التعويضية المتصلة prosthetic group، أو قد يكون عنصراً غير عضوى مثل أيونات بعض المعادن. فى بعض الإنزيمات قد تشترك العوامل المساعدة بصورة مباشرة فى عملية الحفز وفى البعض الآخر تتوسط تبادل مجموعات كيميائية منشطة بين المواد الخاضعه. وبالرغم من أن العوامل المساعدة الإنزيمية توجد بكميات صغيرة فى الخلايا الحية فإنها ضرورية لنشاط عدد كبير من الإنزيمات، ولذلك فإنها تلعب دوراً رئيسياً فى أيض الخلية.

> المرافق الإنزيمى Coenzyme
> يمكن تعريف المرافق الإنزيمى بأنه جزئ يحتوى على بعض الخواص الفيزيوكيميائية التى لا توجد فى سلسلة عديد الببتيد للإنزيم ولذلك يعملا سوياً فى حفز التفاعل البيوكيميائى

الفيتامينات مكونات أساسية للمرافقات الإنزيمية

أكتشفت المرافقات الإنزيمية فى بادئ الأمر كفيتامينات Vitamins أو عوامل نمو فى دراسات التغذية على الحيوانات. والفيتامينات جزيئات عضوية يجب تواجدها فى غذاء الحيوانات الراقية. وهذه الجزيئات تقوم تقريبا بنفس الدور البيولوجى فى كل الكائنات الحية، ولكن الحيوانات الراقية ليس لها القدره على ابتنائها من مواد أولية، ولذلك فإن نقص هذه الفيتامينات فى غذاء الحيوانات الراقية يسبب أمراض نقص غذائى (جدول ٨ ــ ١). يوجد قسمان من الفيتامينات، فأما القسم الأول فيشمل الفيتامينات الذائبة فى

جدول ٨ ـ ١

الأمراض الغذائية المرتبطة بالفيتامينات الذائبه فى الماء

الفيتامين	مرض النقص الغذائى
فيتامين (ب١)	برى برى فى الإنسان
ريبوفلافين (ب٢)	عامل نمو فى الفئران
بايريدوكسال (ب٦)	البلاجرا فى الفئران
حمض النيكوتنيك	البلاجرا فى الإنسان
حمض البانتوثنيك	التهاب الجلد فى الدجاج
بيوتين	التهاب الجلد فى الإنسان
حمض الفوليك	تضخم خلايا الدم
فيتامين ب١٢	الأنيميا الوبيله

الدهون والتى يرمز بها بالحروف A، D، K، و E، أما القسم الآخر فيشمل الفيتامينات الذائبة فى الماء. ولقد عُرف الدور البيولوجى لمعظم الفيتامينات الذائبة فى الماء، وفى الحقيقة فإن معظم هذه الفيتامينات تعتبر مكونات أساسية للمرافقات الإنزيمية (جدول ٨ ــ ٢). فتتحول الفيتامينات الذائبة فى الماء إنزيميا فى خلايا الحيوانات الراقية إلى المرافق

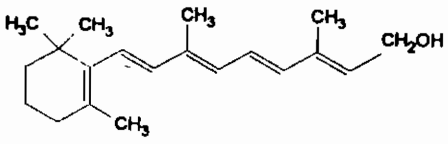
الإنزيمى المقابل. مثال ذلك ريبوفلافين (فيتامين ب٢) هو مادة بادئة لتكوين الفلافين أدنين ثنائي النيوكليوتيد

جدول ٨ ـ ٢

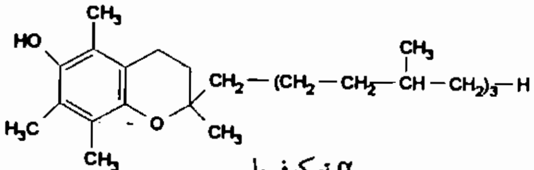
الفيتامينات الذائبة فى الماء والمرافقات الإنزيمية المقابلة

الفيتامين	المرافق الإنزيمى	نوع التفاعل الإنزيمى
ثيامين (ب١)	ثيامين بيروفوسفات	إزالة مجموعة الكربوكسيل من الاحماض الكيتونية ـ الفا
ريبوفلافين (ب٢)	فلافين أدنين أحادى النيوكليوتيد فلافين أدنين ثنائى النيوكلوتيد	تفاعلات الاكسدة والاختزال.
حمض النيكوتنيك	نيكوتيناميد أدنين ثنائى النيوكليوتيد نيكوتيناميد ادنين ثنائى النيوكلوتيد فوسفات	تفاعلات الاكسدة والاختزال
حمض البانتوثنيك	المرافق الإنزيمى A	نقل مجموعة الاسيتايل
بايريدوكسين (ب٦)	بايريدوكسال فوسفات	نقل مجموعة الأمينو
بيوتين	بيوتين	نقل CO_2
حمض الفوليك	رباعى هيدروفوليك	نقل مجموعة تحتوى على ذرة كربون واحدة
فيتامين ب١٢ (كوبلامين)	٥ ـ دى اوكسى أدينوزيل كوبالامين	نقل ذرة هيدروجين من ذرة كربون إلى ذرة كربون مجاورة
حمض الاسكوربيك		عامل مساعد فى تفاعلات الهيدروكسلة

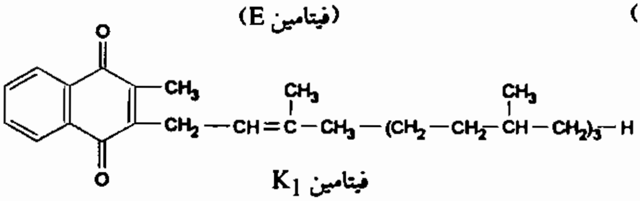
قليل من المعلومات معروف عن الأساس الجزيئى للدور البيولوجى للفيتامينات الذائبة فى الدهون (شكل ٨ ـ ١). فيتامين K ضرورى لتجلط الدم وذلك باشتراكه فى تفاعل إدخال مجموعة الكربوكسيل فى حمض الجلوتاميك فى بروتين بروثرومبين وتحويله إلى جاما كربوكسى جلوتامات. وفيتامين A (ريتينول) هو الماده البادئة فى عملية إبتناء الريتينال وهى الماده التى تمتص الضوء فى صبغات الإبصار، والنقص فى هذا الفيتامين يسبب العشى الليلى. بالإضافة إلى ذلك فإن فيتامين A ضرورى لنمو الحيوانات الصغيرة. أيض الكالسيوم والفوسفور ينظم بواسطة هورمون ١ ، ٢٥ ثنائى



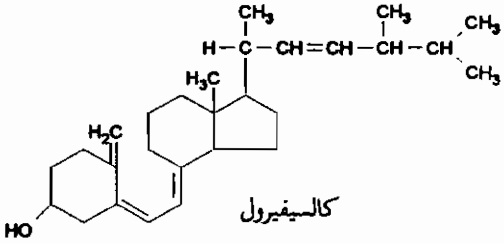
ريتينول
(فيتامين A)



α توكوفيرول
(فيتامين E)



فيتامين K_1



كالسيفيرول
(فيتامين D_2)

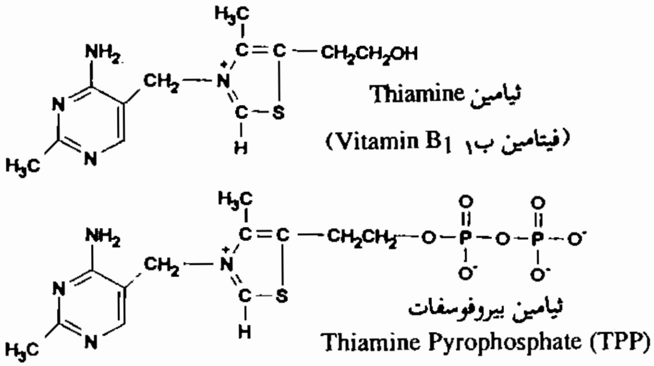
شكل ٨ ـ ١
تركيب بعض الفيتامينات الذائبة فى الدهون

هيدروكسى فيتامين D_3 (1,25 - dihydroxyvitamin D_3) المشتق من فيتامين D، ونقصه يسبب لين العظام فى الحيوانات النامية. أما نقص فيتامين E فيحدث العقم فى الفئران، أضف إلى ذلك دوره المهم فى حماية الليبيدات غير المشبعه فى الأغشية الخلوية من الاكسدة.

ثيامين بيروفوسفات يعمل كحامل مؤقت لمجموعه ألدهيد فى تفاعلات إزاله مجموعة الكربوكسيل من الأحماض الكيتونية ألفا.

ثيامين بيروفوسفات (يختصر إلى TPP) هو المرافق الإنزيمى المشتق من الثيامين (فيتامين ب١) وذلك بإضافة وحده بيروفوسفات إلى حلقة الثيازول فى الفيتامين (شكل ٨ ـ ٢). يعمل ثيامين بيروفوسفات كمرافق إنزيمى مع الإنزيمات التى تحفز إزالة

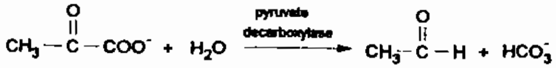
مجموعة الكربوكسيل من الأحماض الكيتونية ألفا والإنزيمات التى تحفز نقل مجموعة ألدهيد ($- CH_2 - CHO$) من مادة خاضعه إلى مادة خاضعه أخرى. فى هذه التفاعلات يعمل ثيامين بيروفوسفات الذى يرتبط بقوة بالإنزيم كحامل مؤقت لمجموعة الألدهيد التى ترتبط تساهميا بحلقة الثيازول أثناء الحفز الإنزيمى.



شكل ٨ ـ ٢

(فيتامين ب١) والصورة النشطة له (المرافق الإنزيمى) ثيامين بيروفوسفات

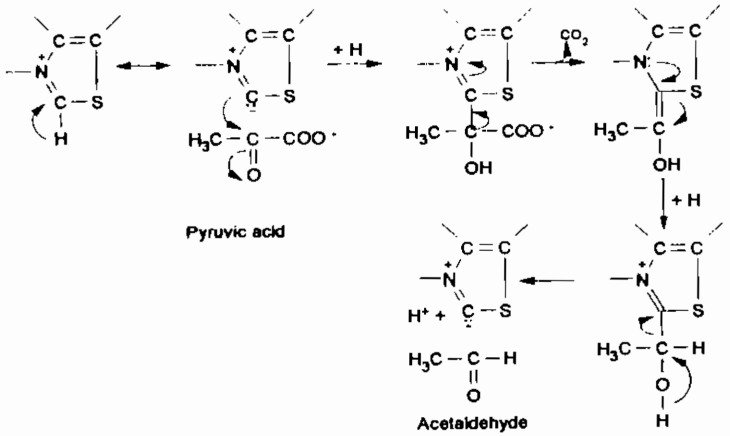
ومن أبسط هذه التفاعلات هو التفاعل الذى يُحفز بإنزيم بيروفات دى كربوكسيلير Pyruvate decarboxylase وهو خطوة أساسية فى تخمر الجلوكوز إلى إيثانول بواسطة الخميرة. فى هذا التفاعل تزال مجموعة الكربوكسيل من البيروفات وتفقد فى صورة CO_2، أما باقى جزئ البيروفات وهو الأسيتالدهيد فينفرد من ثيامين بيروفوسفات فى صورة حرة



يعمل ثيامين بيروفوسفات كمجموعة تعويضية مع مجموعة أخرى من الإنزيمات فى مسار أكسدة الكربوهيدرات فى الخلية والتى تشمل

α-Ketoglutarate dehydrogenase , pyrurate dehydrogenase , transketolase

ويمكن توضيح ميكانيكية عمل ثيامين بيروفوسفات بالنظر إلى تفاعل إنزيم Pyravate decaboxylase (شكل ٨ ـ ٣). فذرة الكربون الموجوده بين ذرة النتروجين وذرة الكبريت فى حلقة الثيازول ذات حامضية كبيرة، حيث يمكن أن تتأين بفقد البروتون مكونه أنيون كربونى Carbnion. هذا الأنيون يدخل فى تفاعل إضافة نيوكليوفيلى مع مجموعة الكربونيل فى البيروفات مكوناً مركب وسيط هو لاكتيك ـ ثيامين بيروفوسفات. تعمل الشحنة الموجبه على النتروجين فى ثيامين بيروفوسفات على إستقرار الشحنة السالبة الناتجة من إزالة مجموعة الكربوكسيل مع تكوين هيدروكسى إيثايل ثيامين بيروفوسفات. تتأكسد بعد ذلك مجموعة هيدروكسى إيثايل المرتبطة بالثيامين بيروفوسفات وتنفرد فى صورة اسيتالدهيد ويتكون ثيامين بيروفوسفات الحر الذى يمكن أن يقوم بدوره تفاعل جديدة.



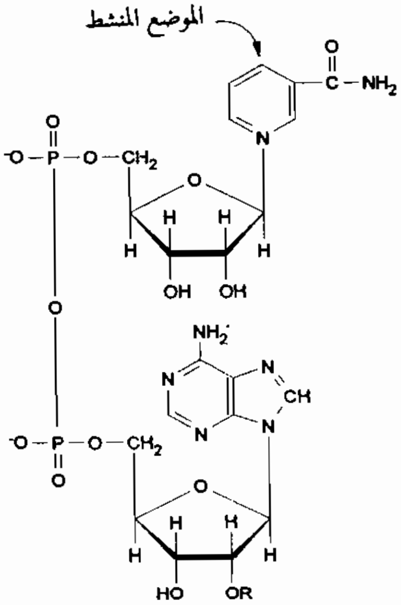
شكل ٨ ـ ٣

ميكانيكية عمل ثيامين بيروفوسفات فى تفاعل إزالة مجموعة الكربوكسيل من البيروفات وتكوين الأسيتالدهيد

المرافقات الانزيمية للنيكوتيناميد هى حاملات الالكترونات الأساسية فى تفاعلات الاكسدة والاختزال

نيكوتيناميد أدنين ثنائى النيوكليوتيد (NAD^+) أحد اثنين من المرافقات الإنزيمية التى

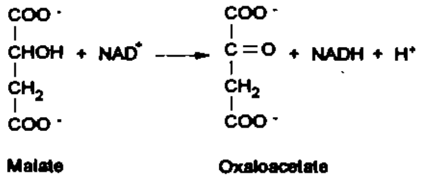
تحتوى على النيكوتيناميد وهو الصورة النشطة لفيتامين النياسين (حمض النيكوتنيك). والمرافق الإنزيمى الآخر هو نيكوتيناميد أدنين ثنائى النيكليوتيدفوسفات ($NADP^+$)، والذى يختلف عن $NADP^+$ فى إحتوائه على مجموعة فوسفات على ذرة الكربون الثانية فى ريبوز وحده الأدينوزين (شكل ٨ ـ ٤).



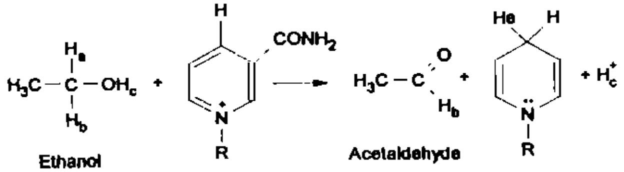
شكل ٨ ـ ٤

تركيب الصورة المؤكسدة للنيكوتيناميد ادنين ثنائى النيوكليوتيد Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+) ونيكوتيناميد ادنين ثنائى النيوكليوتيد فوسفات Nicotinamide adenine dinucleotid phosphate ($NADP^+$) فى NAD^+ فإن H = R، وفى $NADP^+$ فإن $R = PO_3^{-2}$

تعمل المرافقات الإنزيمية للنيكوتيناميد كحاملات لأيون الهيدريد H^- (إثنين الكترون + بروتون) الذى يزال إنزيميا من المواد الخاضعه تحت حفز بعض إنزيمات dehydrogenase حيث تتحول هذه المرافقات الإنزيمية إلى الصورة المختزلة وهى



NADH و NADPH. مثال ذلك تفاعل اكسدة المالات malate إلى اكسالواسيتات oxaloacetate بواسطة انزيم مالات ديهيدروجنيز malate dehydrogenase وهو أحد التفاعلات فى مسار أكسدة الكربوهيدرات. ففى هذا التفاعل وفى تفاعلات إنزيمات الديهيدروجنيز بصفة عامة فإن ذرة هيدروجين فى صورة أيون هيدريد تنتقل مباشرة من المادة الخاضعه إلى حلقة النيكوتيناميد فى المرافق الإنزيمى، بينما ذرة الهيدروجين الأخرى تظهر فى المحلول فى صورة أيون هيدروجين (بروتون) (شكل ٨ ـ ٥).



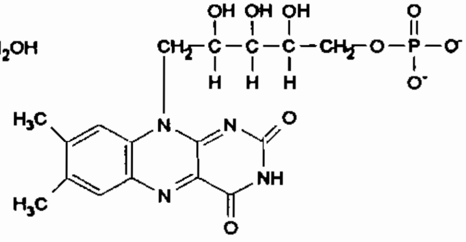
شكل ٨ ـ ٥

اكسدة الايثانول ethanol إلى الاسيتالدهيد acetaldehyde بواسطة إنزيم الكحول ديهيدروجنيز. فى هذا التفاعل ينتقل أيون هيدريد مباشرة إلى حلقة النيكوتيناميد فى المرافق الإنزيمى بينما ذرة الهيدروجين الأخرى المزالة من الايثانول تظهر فى المحلول فى صورة بروتون (H^+)

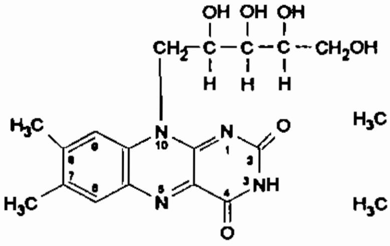
يوجد عدد كبير من إنزيمات الديهيدروجنيز كل منها متخصص لمادة تفاعل معينة. بعضها قد يعمل فقط مع NAD^+، والبعض الآخر يحتاج إلى $NADP^+$، وعدد قليل من الإنزيمات يكون فعالاً مع كل من NAD^+ و $NADP^+$. فى معظم إنزيمات الديهيدروجنيز فإن NAD^+ (أو $NADP^+$) يرتبط بالانزيم مؤقتا أثناء عملية الحفز، ولكن فى عدد قليل يرتبط المرافق الإنزيمى بقوة بالإنزيم ويبقى على المركز النشط للإنزيم بصورة دائمة.

المرافقات الإنزيمية للفلافين تعمل أيضا كحاملات للالكترونات فى تفاعلات الأكسدة والإختزال

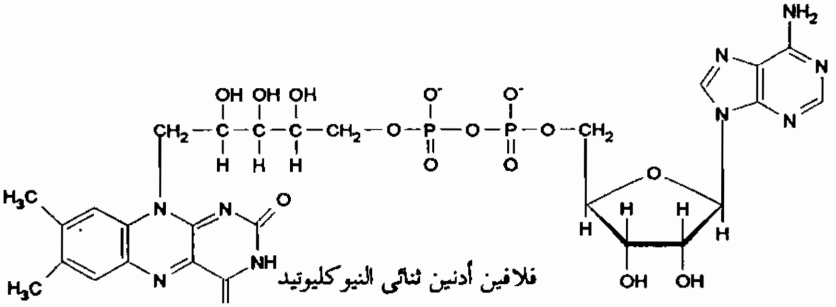
فلافين أحادى النيوكليوتيد (FMN)، وفلافين أدنين ثنائي النيوكليوتيد (FAD) (شكل ٨ ـ ٦)، هما المرافقان الإنزيميان النشطان للريبوفلافين (فيتامين ب٢)، ويطلق عليهما بالمرافقات الإنزيمية للفلافين flavin coenzyme. تعمل المرافقات الإنزيمية للفلافين (FMN و FAD) فى تفاعلات الأكسدة والاختزال مع إنزيمات ديهيدروجنيز Dehydrogenase واكسيديز Oxidase ومونواكسجنيز monooxygenase حيث



فلافين أحادى النيوكليوتيد



ريبوفلافين (فيتامين ب٢)



فلافين أدنين ثنائي النيوكليوتيد

Flavinadenine dinucleotide (FAD)

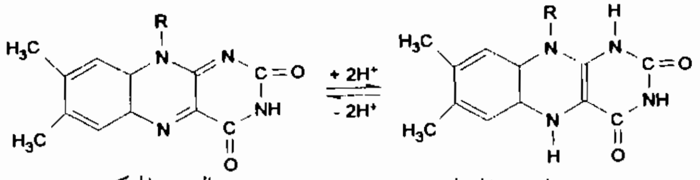
شكل ٨ ـ ٦

ريبوفلافين والمرافقات الإنزيمية FMN و FAD المشتقة منه.

تستقبل ذرتى هيدروجين من المادة الخاضعة. والمرافقات الإنزيمية FMN و FAD توجد مرتبطة بثبات مع بروتين الإنزيم، ويظل هذا الارتباط أثناء عمليات التنقية المختلفة للإنزيمات المحتوية على هذه المرافقات الانزيمية، ولذلك تعرف هذه الإنزيمات

بالفلافو إنزيمات flavoenzymes أو الفلافو بروتينات. ويظهر أن FMN و FAD لهما نفس الوظيفة إلا أن إختيار أحدهما مع إنزيم ما هو إنعكاس لارتباطهما المتخصص بالإنزيم.

الجزء النشط فى FMN و FAD هو حلقة أيسو ألوكسازين (شكل ٨ ـ ٧)، وتشابه هذه المرافقات الإنزيمية المرافقات الإنزيمية للنيكوتيناميد NAD^+ و $NADP^+$ فى أنها تستقبل زوج من الالكترونات من المادة الخاضعة، مع ذلك فإن كل من FMN و FAD تستقبل ذرتى الهيدروجين المزالة من المادة الخاضعة بخلاف NAD^+ و $NADP^+$ اللذان يستقبلان ذرة هيدروجين واحدة فى صورة أيون هيدريد (H^-) بينما الذرة الأخرى تتحرر إلى المحلول فى صورة بروتون (H^+).



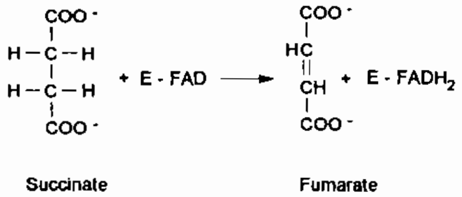
الصورة المؤكسدة (FMN و FAD) — الصورة المختزلة (FMNH2 و FADH2)

R = بقية جزئ FMN أو FAD

شكل ٨ ـ ٧

الانتقال الانعكاسى لزوج من ذرات الهيدروجين من المادة الخاضعة إلى حلقة الأيسو الوكسازين isoalloxazine ring فى FMN و FAD.

ومن أمثلة انزيمات الفلافوبروتين إنزيم سكسنات ديهيدروجنيز Succinate dehydrogenase الذى يحفز التفاعل التالى:

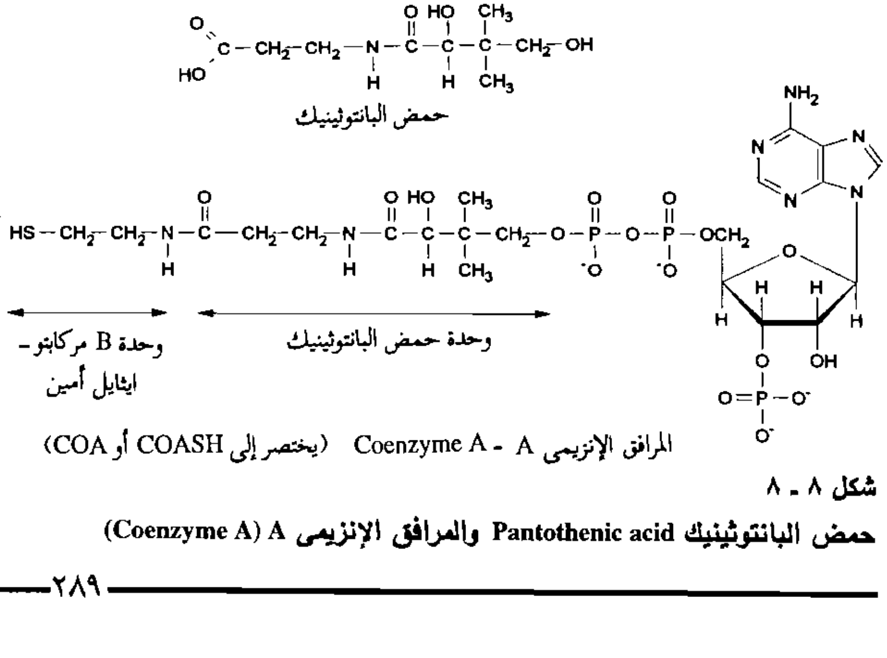


حيث يعبر E - FAD عن بروتين الإنزيم الذى يرتبط بقوه بالمرافق الانزيمى FAD. بعض إنزيمات الفلافو بروتينات تحتوى أيضا على ذرة معدنية فى المركز النشط مثل الحديد والتى تبدو أنها تشارك فى عملية الحفز الإنزيمى.

هناك من الدلائل التجريبية العديدة التى تشير إلى أن اختزال FMN و FAD يتم فى خطوتين بحيث يكتسب المرافق الإنزيمى الكترون واحد فى كل خطوة وبذلك يتكون سيمى كينون كمركب وسيط. وتظهر أهمية هذه المرافقات الإنزيمية فى أنها تُمثل نقطة التحول بين العمليات التى تشمل نقل إثنين من الالكترونات وهى السائدة فى السيتوسول إلى العمليات التى تشمل نقل الكترون واحد السائدة فى سلسلة نقل الالكترونات فى الغشاء الداخلى للميتوكوندريا.

المرافق الإنزيمى A يعمل كحامل عامل لمجموعات الأسايل

المرافق الإنزيمى A (الحرف A يرمز إلى الأسيلة) هو الصورة البيوكيميائية لفيتامين حمض البانتوثينيك (شكل ٨ ـ ٨). يعمل المرافق الإنزيمى A فى عدد كبير من التفاعلات الانزيمية المختلفة التى تشمل استقبال مجموعة أسايل من المادة الخاضعة ونقلها إلى مركب آخر. المرافق الإنزيمى A هو إذن حامل مؤقت لمجموعة الأسايل.

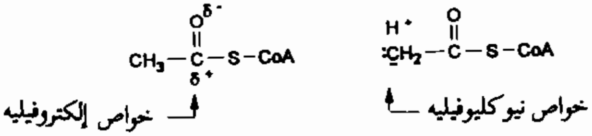


المرافق الإنزيمى A - Coenzyme A (يختصر إلى COASH أو COA)

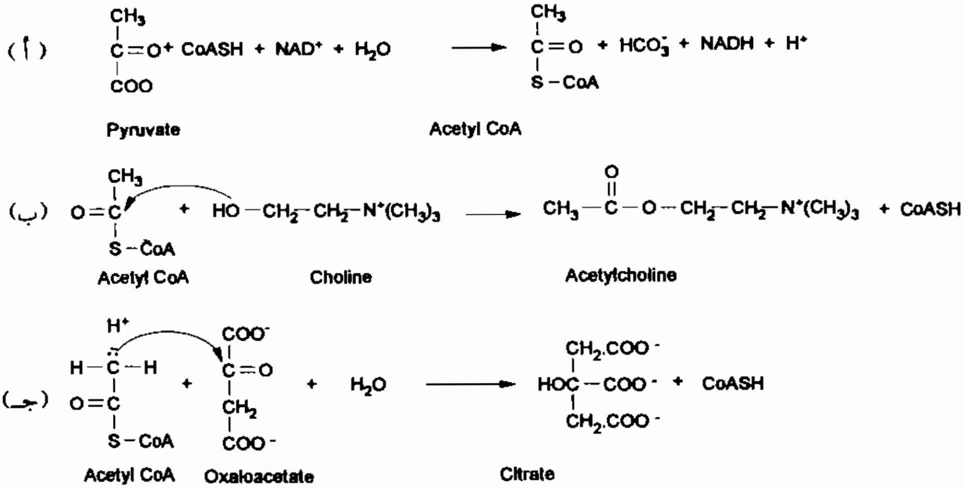
شكل ٨ ـ ٨

حمض البانتوثينيك Pantothenic acid والمرافق الإنزيمى A (Coenzyme A)

مجموعة الثيول أو السلفهيدريل (-SH) هى المجموعة الفعّالة النشطة فى المرافق الإنزيمى والتى تشترك مباشرة فى التفاعل الإنزيمى بارتباطها المباشر مع مجموعة الأسايل



مكوّنة أسترات الثيول. استرات الثيول بدورها يمكن أن تعمل كعامل أسيلة أو الكله فى تفاعلات أخرى نتيجة لخواصها الالكتروفيلية والنيوكليوفيلية. ويوضح شكل (٨ ـ ٩) ثلاثة أنواع مختلفة من التفاعلات التى يشترك بها المرافق الإنزيمى A. فى التفاعل الأول (أ) يستقبل المرافق الإنزيمى A مجموعة أسيتايل من البيروفات ويتحول إلى أسيتايل مرافق



شكل ٨ ـ ٩

دور المرافق الإنزيمى A (CoASH) فى التفاعلات البيولوجية

(أ) يعمل CoASH كمستقبل لمجموعة الأسيتايل.

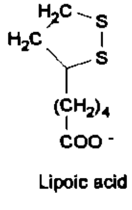
(ب) يعمل CoASH كعامل استلة نتيجة لخواصه الالكتروفيلية

(جـ) يعمل CoASH كعامل الكلة نتيجة لخواصه النيوكليوفيلية

إنزيمى A تحت حفز إنزيم بيروفات ديهيدروجنير، فى هذا التفاعل يعمل المرافق الإنزيمى A كمستقبل لمجموعة الأسايل (أسيتايل). فى التفاعل الثانى (ب) يقوم أسيتايل المرافق الأنزيمى A بدور عامل أستلة فيقوم بنقل مجموعة الأسيتايل إلى كولين ويتكون أسيتايل كولين، يحفز هذا التفاعل انزيم acetycholine estrase. تعزى مقدره أسيتايل مرافق إنزيمى A كعامل أستله (أو أسيله) بالإضافة إلى الخواص الالكتروفيليه فى أنّ نواتج التفاعل وهى استرات الاكسجين أكثر استقراراً من استرات الثيول، وبذلك يصاحب التفاعل تحرير كمية كبيره من الطاقة الحرة. فى التفاعل الثالث (ج) يقوم مرافق إنزيمى A بدور عامل ألكه نتيجة لخواصه النيوكليوفيلية. فتنقل مجموعة الأسيتايل من المرافق الإنزيمى A إلى الأوكسالواسيتات ويتكون حمض الستريك، يحفز هذا التفاعل إنزيم Citrate Synthase.

حمض الليبويك يعمل كحامل وسيط للالكترونات ومجموعة الأسايل المنُشّطة فى تفاعلات إزالة مجموعة الكربوكسيل من البيروفات والفاكيتوجلوتارات

يُمثّل حمض الليبويك lipoic acid عامل نمو لبعض أنواع البكتريا ولكنه لا يُعتبر فيتامين لأنه لا يمثل أحد العناصر الضرورية فى غذاء الإنسان، فيمكن للإنسان بناء حمض الليبويك بالكميات الضرورية له. وحمض الليبويك هو حمض ٦ ، ٨ ـ ثنائى ثيواكتانويك الذى يحتوى على رابطة داخلية ثنائية الكبريتيد (شكل ٨ ـ ١٠).



شكل ٨ ـ ١٠

حمض الليبويك. يوحد حمض الليبويك مرتبطا ببروتين الإنزيم برابطة أميد بين مجموعة الكربوكسيل فى حمض الليبويك ومجموعة الأمين الطرفيه فى حمض الليسين فى البروتين

إن وظيفة حمض الليبويك هو عمله كوسيط فى نقل الالكترونات ومجموعات الأسايل النشطة الناتجة من إزالة مجموعة الكربوكسيل مع الاكسده للبيروفات والفاكيتوجلوتارات والتى تحفز بواسطة Pyruvate dehydrogenase complex و α-ketoglutarate dehydrogenase complex على التوالى. فى هذه العملية يختزل حمض الليبويك بصورة مؤقتة إلى حمض ثنائى هيدروليبويك الذى يستقبل مجموعة الأسايل المنشطة.

وسلسلة تفاعلات تحول البيروفات إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A بواسطة Pyruvate dehydrogenase complex الذى يحتوى على ثلاثة إنزيمات يمكن أن توضح الدور الوظيفى لحمض الليبويك فى هذه التفاعلات (شكل ٨ ـ ١١).

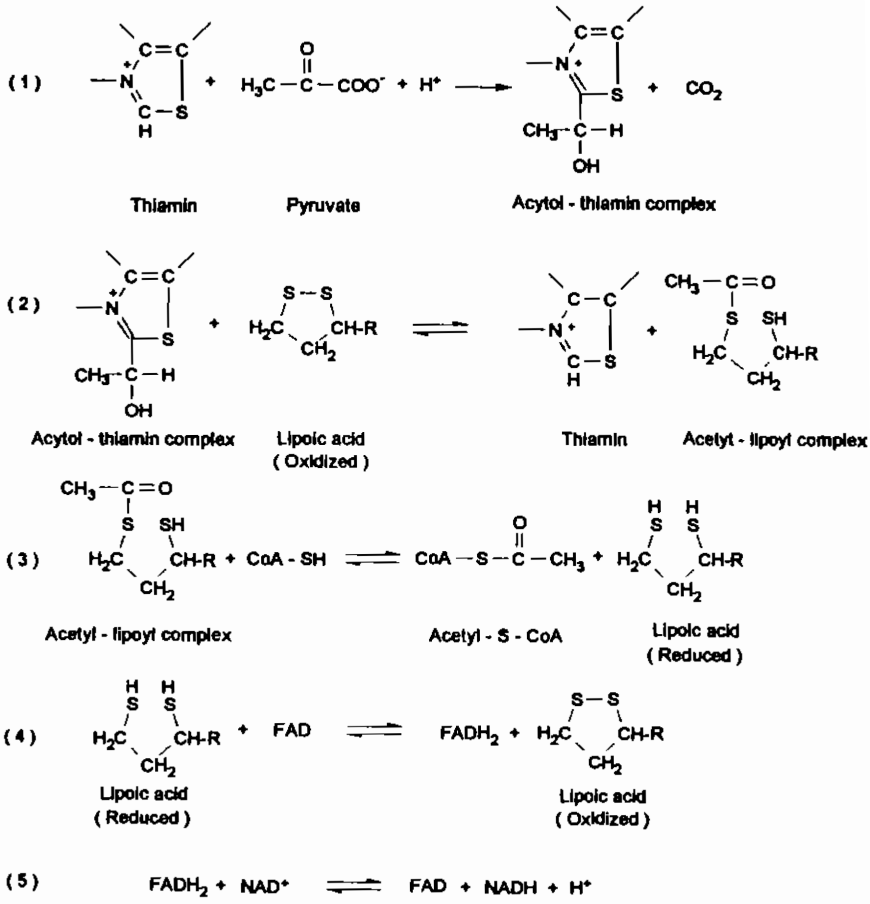
فى التفاعل الأول تنزع مجموعة الكربوكسيل من البيروفات بعد ارتباطها بالثيامين بيروفوسفات الذى يوجد مرتبطا بالإنزيم الأول فى المتراكب الإنزيمى. فى الخطوة الثانية تتأكسد مجموعة الهيدروكسيل فى هيدروكسى إيثايل المرتبط بالثيمين وتتكون مجموعة أسيتايل التى تنقل إلى حمض الليبويك المرتبط بالإنزيم الثانى فى المتراكب الإنزيمى. فى الخطوة الثالثة تنقل مجموعة الأسيتايل إلى المرافق الإنزيمى A مع تكوين الصورة المختزلة لحمض الليبويك (حمض ثنائى هيدروليبويك). فى الخطوة الرابعة يتولد حمض الليبويك تستقبل الالكترونات بواسطة FAD الذى يتحول إلى $FADH_2$. وفى الخطوة الأخيرة يتأكسد $FADH_2$ بواسطة NAD^+ مع تكوين FAD و NADH. ومجموع هذه التفاعلات هو:

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-COO^- + CoA\text{-}SH + NAD^+ \longrightarrow CO_2 + NADH + CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-S-CoA$$

بايريدوكسال فوسفات يقوم بدور هام فى أيض الأحماض الأمينية

بايريدوكسال ـ `٥ ـ فوسفات Pyridoxal - 5` - phosphate هو صورة المرافق الإنزيمى لفيتامين ب٦ والذى له التركيب الموضح فى شكل (٨ ـ ١٢). يشتمل فيتامين ب٦

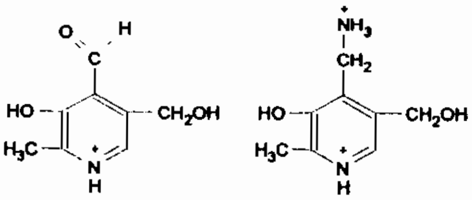
على مجموعة من المركبات المتشابهة التى لا تحتوى على مجموعة فوسفات وهى بايريدوكسال وبايريدوكسامين وبايريدوكسين.



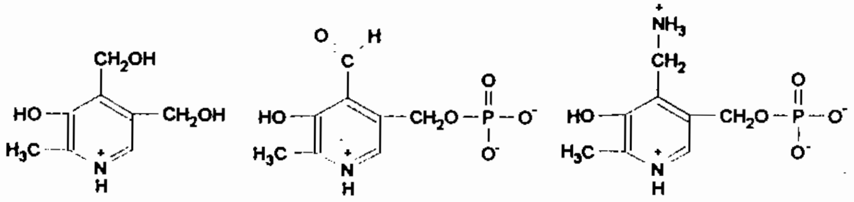
شكل ٨ ـ ١١

تحول البيروفات إلى أسيتايل مرافق انزيمى A تحت حفز المتراكب الإنزيمى Pyruvate dehydrogenase complex

يعمل بايريدوكسال فوسفات كمرافق إنزيمى فى مجموعة مختلفة من تفاعلات الأحماض الأمينية ألفا منها نقل مجموعة الأمين، نزع مجموعة الكربوكسيل وتحويل



باريدوكسامين   باريدوكسال



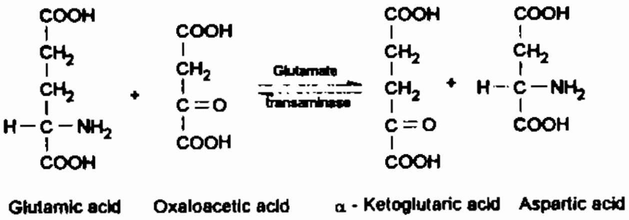
باريدوكسامين فوسفات   باريدوكسال فوسفات   باريدوكسين

شكل ٨ ـ ١٢

فيتامين ب٦ والمرافقات الإنزيمية المشتقة منه.

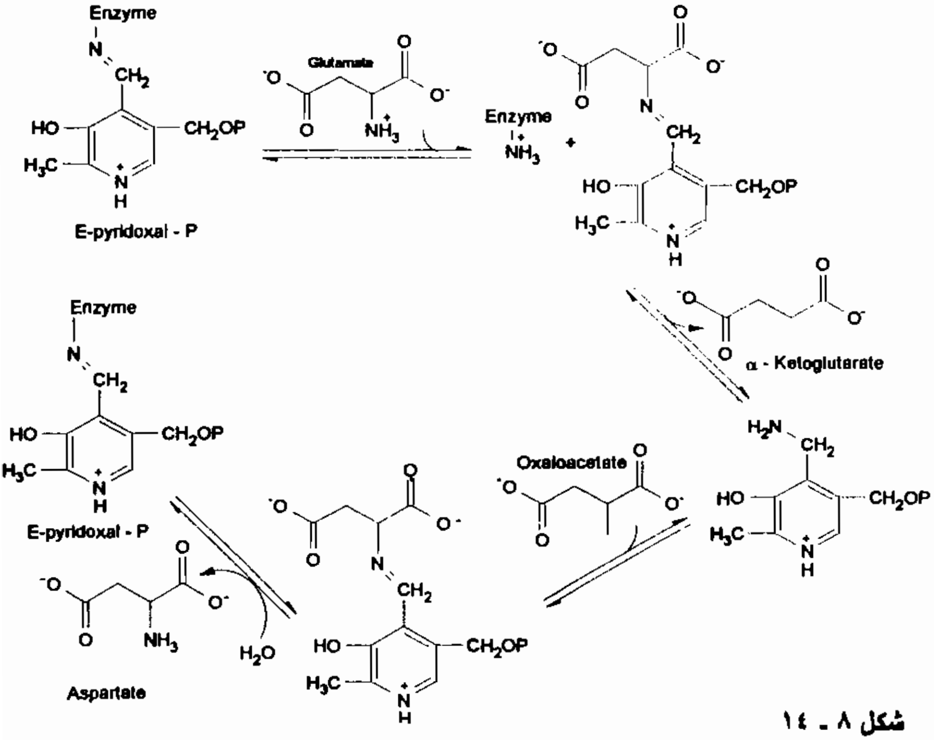
مُتشكّل ضوئى إلى آخر. ويحفز كل من هذه التفاعلات إنزيم مختلف متخصص، ولكن فى كل حالة يكون بايرويدوكسال فوسفات هو المرافق الإنزيمى الذى يرتبط بقوة بالإنزيم. أكثر هذه التفاعلات شيوعا هى تفاعلات نقل مجموعة الأمين transami-nase التى يتم فيها نقل مجموعة الأمينو من أحد الأحماض الأمينية إلى ذرة الكربون ألفا فى حمض ألفا كيتونى. مثال ذلك نقل مجموعة الأمينو من حمض جلوتاميك إلى كسالوأسيتات (شكل ٨ ــ ١٣)، الذى يحفز بإنزيم glutamate transaminase (يدعى أيضا glutamate transferase). فى عملية حفز نقل مجموعة الأمينو تنقل مجموعة الأمينو من الحمض الأمينى إلى بايريدوكسال فوسفات المرتبط بالإنزيم، بينما يتحول الحمض الأمينى إلى الحمض الفاكيتونى المقابل (شكل ٨ ــ ١٤). ينقل المشتق الأمينى المتكون للمرافق الإنزيمى (أى بايريدوكسامين فوسفات) مجموعته الأمينية إلى المادة الخاضعه الثانية وهى الحمض الألفا كيتونى الذى يتحول إلى الحمض الأمينى المقابل، بينما يتولد بايريدوكسال فوسفات مرة ثانية. ويمكن أن يتم نقل مجموعة

الأمينو الممثلة بهذا التفاعل من أى من الأحماض الأمينية المختلفة إلى حمض ألفا كيتوجلوتارات الذى يعمل كمستقبل عام لمجموعة الأمينو لينتج حمض الجلوتاميك وهو المركب الأساسى فى أيض الأحماض الأمينية.



شكل ٨ ـ ١٣

تفاعل نقل مجموعة الأمينو من حمض الجلوتاميك إلى اكسالوأسيتات الذى يُحفز بإنزيم جلوتامات ترانس أمينيز Glutamate transaminase .



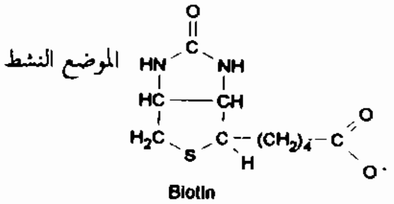
شكل ٨ ـ ١٤

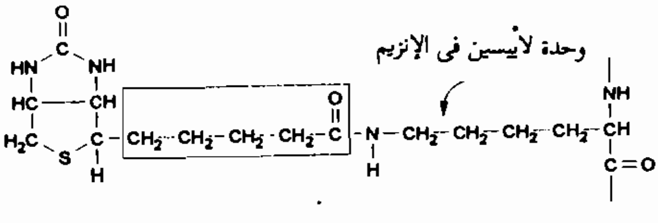
ميكانيكية تفاعل البايريدوكسال فوسفات فى تفاعل نقل مجموعة الأمينو من الجلوتامات إلى الاكسالوأسيتات.

معظم التفاعلات الإنزيمية المشتملة على بايريدوكسال فوسفات تحفز بواسطة المرافق الإنزيمى بمفرده فى غياب الإنزيم، ولكن يتم التفاعل ببطء وعلى درجات حرارة مرتفعة. ويبدو من ذلك أن دور الإنزيم هو تعجيل معدّل التفاعل وكذلك تحديد التخصص بالنسبة للمادة الخاضعة.

البيوتين يعمل كحامل لمجموعة الكربوكسيل فى عدد من تفاعلات الكربكسله

البيوتين Biotin (شكل ٨ ـ ١٥) هو أحد الفيتامينات الذائبة فى الماء ويعمل كمجموعة تعويضية لعدد من الإنزيمات التى تقوم بادماج مجموعة كربوكسيل. يوجد البيوتين مرتبطا تساهميا مع بروتين الإنزيم وذلك برابطة أميد بين مجموعة الكربوكسيل فى البيوتين ومجموعة الأمينو إبسيلون (ε - NH2) للحمض الأمينى لايسين فى المركز النشط للإنزيم



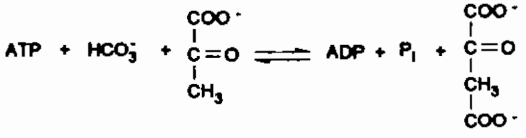


شكل ٨ ـ ١٥

البيوتين، والبيوتين مرتبطا ببروتين الانزيم.

يعمل البيوتين كحامل لمجموعة كربوكسيل منشّطه فى عدد من التفاعلات الإنزيمية التى تقوم بادماج مجموعة كربوكسيل فى بعض المركبات وذلك باستخدام البيكربونات

كعامل كربكسله. وقد تم التعرف على خمسة من هذه التفاعلات التى وجد أنها تحتاج إلى أدينوزين ثلاثى الفوسفات كعامل منشّط. ومن أمثلة هذه التفاعلات تفاعل إدماج مجموعة الكربوكسيل فى البيروفات pyruvate وتحويلها إلى اوكسالواسيتات Oxaloacetate تحت حفز إنزيم Pyruvate carboxylase.



Pyruvate　　Oxaloacetate

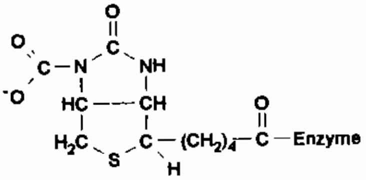
وتتم تفاعلات إدماج مجموعة الكربوكسيل فى خطوتين

$$\text{Enzyme - biotin + ATP + } HCO_3 \rightleftharpoons$$
$$\text{Enzyme - biotine} \sim CO_2 + \text{ADP} + P_i$$
$$\text{Enzyme - biotine} \sim CO_2 + \text{Pyruvate} \rightleftharpoons$$
$$\text{Enzyme - biotine + Oxaloacetate}$$

فى الخطوة الأولى ترتبط مجموعة الكربوكسيل بذرة النتروجين الأولى (N-1) فى البيوتين المرتبط بالإنزيم وتصبح مجموعة الكربوكسيل منشّطة فى هذا المركب الوسيط، فالتغير فى الطاقة الحرة القياسية ($\Delta G°$) لتحلل المركب الوسيط تساوى ـ٤,٧ كيلو سعرا/ مول

$$\text{Enzyme - biotine} \sim CO_2 + H^+ \rightarrow CO_2 + \text{Enzyme - biotine}$$

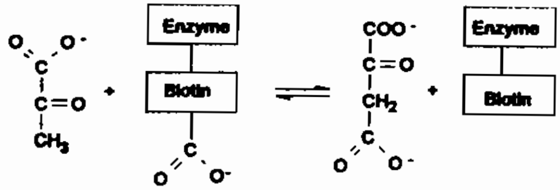
وهذا يسمح للمركب الوسيط بنقل مجموعة الكربوكسيل إلى جزئ مستقبل بدون الحاجة إلى تزويد التفاعل بطاقة حرة إضافية.



المركب الوسيط : كربوكسى بيوتين – إنزيم

Carboxybiotine - enzyme

تنتقل بعد ذلك مجموعة الكربوكسيل المنشّطة من البيوتين إلى البيروفات ليتكوّن أوكسالواسيتات. والوصلة الطويلة المرنة بين البيوتين والإنزيم تسمح بدوران البيوتين عن أحد المواضع النشطة فى الإنزيم (موضع ATP ـ بيكربونات) إلى الموضع الآخر (موضع البيروفات)



Pyruvate Oxaloacetate

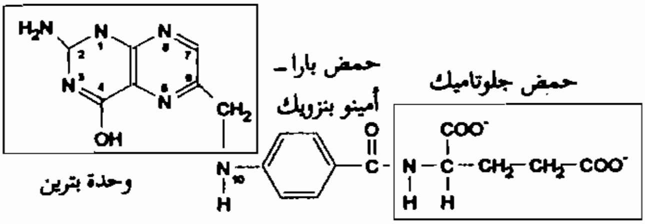
رباعى هيدروفولات يعمل كحامل لوحدات منشّطة أحادية الكربون ذواتى مستويات اكسدة مختلفة

رباعى هيدروفولات tetrahydrofolate (THF , FH_4) (شكل ٨ ـ ١٦) هو الصورة النشطة لفيتامين حمض الفوليك Folic acid (F)، ويعمل كحامل متعدد القدرات لوحدات مُنشّطة أحادية الكربون. يتحول حمض الفوليك إلى رباعى هيدروفولات باختزاله إنزيميا فى الأنسجة.

حمض الفوليك Folic Acid

اشتق إسم حمض الفوليك Folic Acid من الكلمة اللاتينية Folium والتى تعنى ورقة leaf حيث أنه فصل أول مرة من أوراق نبات السبانخ

ترتبط المجموعة أحادية الكربون المنقولة بذرة النتروجين الخامسة أو العاشرة (يرمز إليها N^5 و N^{10}) فى المرافق الإنزيمى أو بكليهما. هذه الوحدات يمكن أن توجد فى حالات أكسدة ثلاثة (جدول ٨ ـ ٣). الصورة الأكثر اختزالا هى مجموعة الميثايل والصورة ذات حالة التأكسد المتوسطة هى مجموعة ميثلين، بينما الصور الأكثر تأكسداً تشمل مجموعات ميثينايل وفورمايل وفورم إيمينو.



شكل ٨ ـ ١٦

حمض الفوليك. فى رباعى هيدروفولات تُختزل الروابط المزدوجة بين الذرات رقم ٥ و ٦ وبين الذرات ٧ و ٨ بإضافة ٤ ذرات هيدروجين.

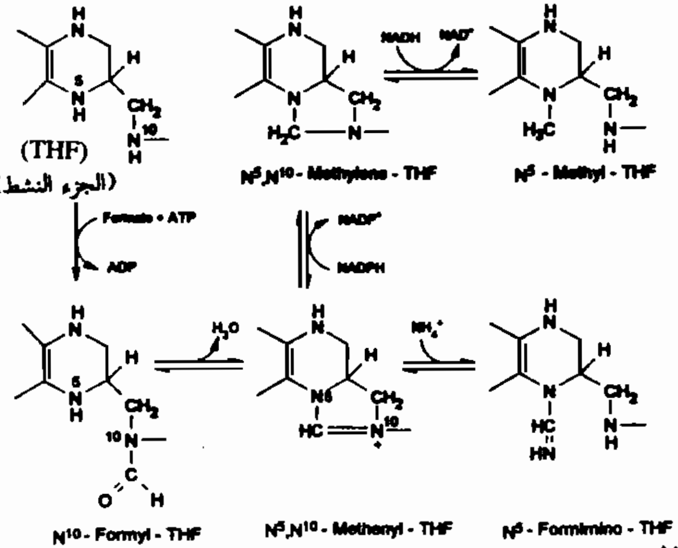
جدول ٨ ـ ٣

المجموعات الكيميائية الأحادية التى تُحمل بواسطة رباعى هيدروفولات

حالة التأكسد	المجموعة الكيميائية
حالة اختزال قصوى	ميثايل ـ CH_3
حالة تأكسد متوسطة	ميثلين ـ CH_2
حالة تأكسد قصوى	فورمايل ـ CHO
	فورم ايمينو ـ CHNH
	ميثينايل ـ CH =

والكيفية التى يتم بها نقل هذه المجموعات فى الخلايا معقدة نسبيا ولكنها تشمل أولا تنشيط حمض الفورميك بارتباطه مع رباعى هيدروفولات (THF) عند ذرة النتروجين العاشرة (N^{10}) فى وجود ATP وتكوين N^{10} - Formyl - THF (شكل ٨ ـ ١٧)، ثم تُقفل الحلقة بتكوين رابطة مع ذرة النتروجين الخامسة تحت حفز إنزيم cyclohy- dratse ويتكون N^5 N^{10} - methenyl - THF. ويتم اختزال المركب الأخير بواسطة NADPH ليعطى N^5, N^{10} - methylene - THF الذى يتحول بدوره إلى N^5 - methyl - THF فى خطوة إختزال أخرى.

تعمل مشتقات رباعى هيدروفولات كمعطيات لوحدات كيميائية أحادية الكربون



شكل ٨ ـ ١٧

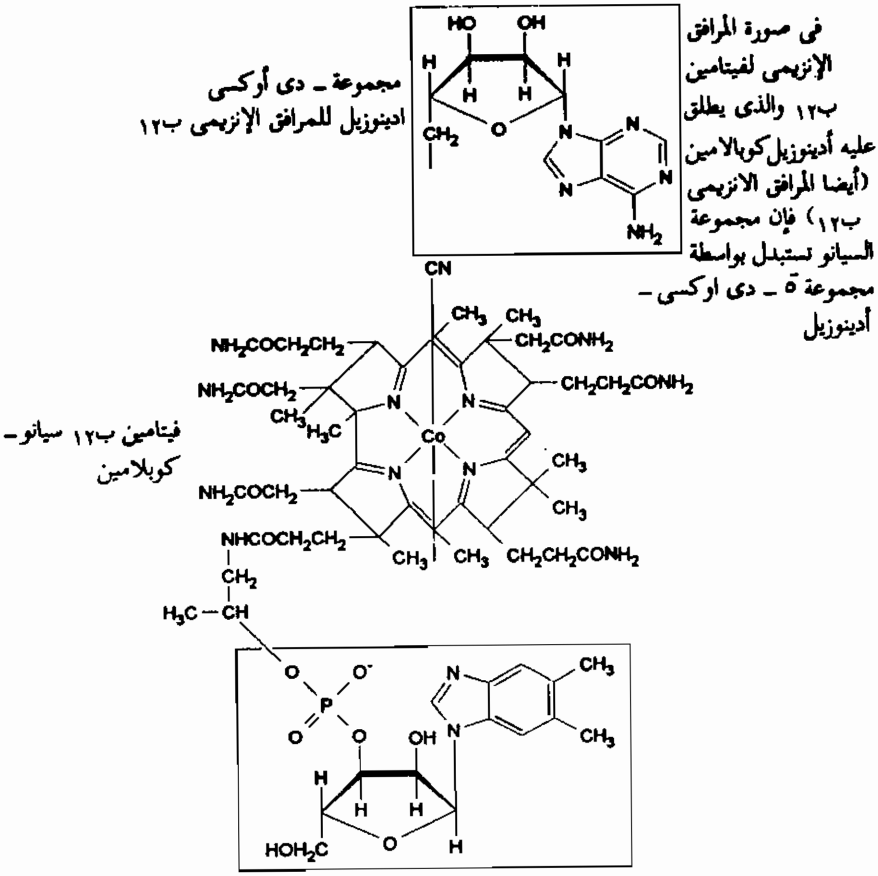
التحولات الداخلية لمشتقات المرافق الإنزيمى رباعى هيدروفولات (THF).

فى تفاعلات إبتناء حيوى مختلفة. فيتكون الميثيونين من هوموسستئين بنقل مجموعة الميثايل من N^5 - methyl - THF، وبعض ذرات الكربون فى البيوريـنات تشتق من N^5 - Formyl - THF و N^5 , N^{10} - methenyl - THF كما يعمل رباعى هيدروفولات كمستقبل لوحدات أحادية الكربون فى تفاعلات الانحلال. وأهم مصادر الوحدات أحادية الكربون هى تحوّل سيرين إلى جليسين والذى يكوّن N^5 - methylene- و N^5 THF.

المرافقات الإنزيمية لفيتامين ب١٢ تعمل فى تفاعلات إعادة الترتيب الداخلى للجزيئات وفى تفاعلات الميثلة

يعتبر كوبالامين cobalamine (فيتامين ب١٢، vitamin B_{12}) ـ وهو أكثر الفيتامينات تعقيداً فى تركيبه ـ من أهم مشاكل التحدى فى مجال الكيمياء الحيوية والطب، منذ أن اكتشف چورج مينوت ووليام مارفى فى عام ١٩٢٦ انه يمكن معالجة مرض الأنيميا الخبيثة بتغذية المرضى على كميات كبيرة من الكبد. أمكن تنقية الفيتامين وتحضيره فى صورة بللورية عام ١٩٤٨، كما تمكن دورثى هودكن عام

١٩٥٦ من التعرف على تركيبة الكيميائى. وفيتامين ب١٢ الذى يوجد فقط فى الحيوانات والكائنات المجهرية دون النباتات، يوجد كجزء من المرافق الإنزيمى الذى يعرف بالمرافق الإنزيمى ب١٢ (شكل ٨ ـ ١٨). ففى المرافق الإنزيمى تستبدل



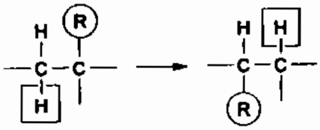
شكل ٨ ـ ١٨

فيتامين ب١٢ وصورة المرافق الإنزيمى له

مجموعة السيانو المرتبطة بذرة الكوبالت بوحدة ٥ ـ دى اوكسى أدينوزين التى ترتبط بذرة الكوبالت عن طريق ذرة الكربون الخامسة فى سكر الريبوز. والصور الأخرى للفيتامين تحتوى على الماء (كوبلامين المائى)، أو مجموعة هيدروكسى (هيدروكسى كوبالامين) فى موضع مجموعة السيانو.

تشمل التفاعلات الأنزيمية التى تعتمد على المرافق الإنزيمى ب١٢ نوعين (١) التفاعلات التى تشمل إعادة الترتيب الداخلى للجزئ و (٢) تفاعلات الميثلة التى يتم فيها إدماج مجموعة ميثايل فى المادة الخاضعة.

فى تفاعلات إعادة الترتيب الداخلى للجزئ يحدث تبادل لمجموعتين كيميائيتين مرتبطتين بذرتى كربون متجاورتين (شكل ٨ ــ ١٩). فتنتقل ذرة هيدروجين إلى ذرة الكربون المجاورة وفى نفس الوقت تنقل مجموعة كيميائية (R) فى الاتجاه العكسى. والمجموعة الكيميائية R قد تكون مجموعة الكايل، هيدروكسى، كربوكسيل، أمينو أو كربون مستبدل. ومن أمثلة تفاعلات إعادة الترتيب تحوّل L - ميثايل مالونايل مرافق إنزيمى L-methylmalonyl CoA)A) إلى سكسنايل مرافق إنزيمى Succinyl) CoA)A وتحول حمض الجلوتاميك glutamic acid إلى حمض β- ميثايل اسبارتيك β-methylaspartic acid شكل (٨ ــ ٢٠).

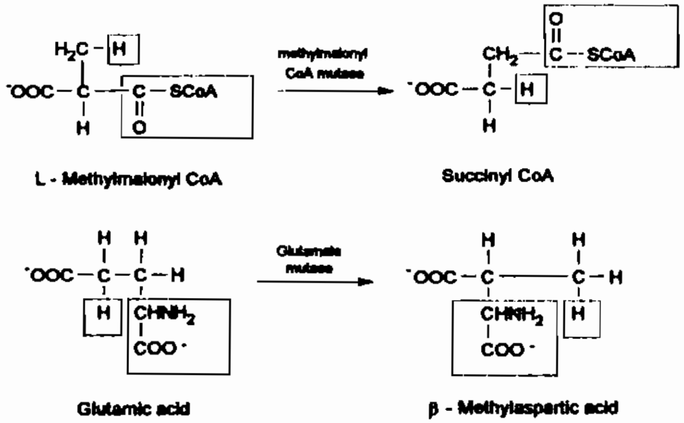


شكل ٨ ـ ١٩

تفاعل إعادة الترتيب الداخلى للجزئ الذى يحفز بالإنزيمات التى تستخدم المرافق الإنزيمى ب١٢. المجموعة R قد تكون مجموعة الكايل alkyl، مجموعة هيدروكسى، مجموعة كربوكسيل مجموعة أمينو أو كربون مستبدل.

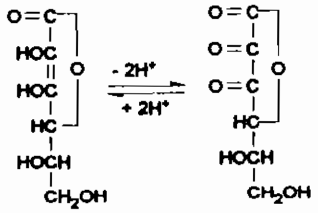
الوظيفة البيولوجية لحمض الاسكوربيك ليست معروفة على وجه التحديد

بالرغم من أنه منذ عام ١٧٩٠ قد عُرف أن عصائر الموالح تحتوى على عامل يمنع مرض الأسقربوط scurvy، فإن هذا العامل لم يفصل ويتعرف على تركيبه إلا فى عام ١٩٣٣. هذا العامل المانع لمرض الاسقربوط وجد أنه حمض الاسكوربيك (فيتامين ج) (شكل ٨ ــ ٢١). النباتات والحيوانات ما عدا خنازير غينيا ورتبة الرئيسيات Primates بما فيها الانسان يمكن أن تبنى حمض الاسكوربيك من D- جلوكوز. بينما تفتقد رتبة الرئيسيات وخنازير غينيا إنزيم L - gulonoxidase الذى يشترك فى أحد خطوات تحويل



شكل ٨ ـ ٢٠

الجلوكوز إلى حمض الاسكوربيك، وبذلك يجب أن يحتوى غذاء هذه الكائنات على الفيتامين. وليس من المعروف على وجه التحديد الدور البيولوجى لحمض الاسكوربيك بالرغم من معرفة إمكان دخوله فى عدة تفاعلات اكسدة واختزال (شكل ٨ ـ ٢٠).



حمض اسكوربيك (فيتامين ج)   حمض ديهيدرو اسكوربيك

شكل ٨ ـ ٢١

حمض الاسكوربيك (فيتامين ج) وناتج اكسدته حمض ديهيدرواسكوربيك

ويعتقد أن حمض الاسكوربيك يعمل كعامل مساعد فى التحول الإنزيمى للبرولين إلى ٤ ـ هيدروكسى برولين الذى يوجد فى بروتين الكولاجين. وبالرغم من أنه يبدو أن لحمض الاسكوربيك دور فى تكوين الكولاجين والمحافظة عليه وهو أحد عناصر الأنسجة الضامة فى الحيوانات الراقية، فليس من المؤكد ما إذا كانت هذه هى وظيفته الوحيدة أو حتى الأساسية له.

أيونات المعادن تعمل كعوامل مساعدة لبعض الإنزيمات

تشترك أيونات المعادن فى عدد كبير من العمليات البيوكيميائية، وهناك تقدير بأن ثلث الإنزيمات المنتشرة فى الانظمة الحية تحتاج إلى أيون معدنى فى طور أو أكثر من عملية الحفز الإنزيمى. فتقوم أيونات المعادن بتنظيم الحفز الإنزيمى إما عن طريق ربط المادة المتفاعله بالمركز النشط للإنزيم، أو بالمحافظة على الهيئة البنائية اللازمة لنشاط الإنزيم. إضافة إلى ذلك فإن بعض الأيونات المعدنية قد تشرك مباشرة فى عملية الحفز الإنزيمى بالعمل كحاملات للالكترونات أو لمجموعة كيميائية أخرى.

يمكن التمييز بين نوعين من الإنزيمات التى تحتاج إلى أيونات المعادن لنشاطها: الإنزيمات المعدنية والإنزيمات المنشّطة بالمعادن. تحتوى الإنزيمات المعدنية على كمية مولارية ثابتة من المعدن الذى يرتبط بقوة بالإنزيم وهو بذلك يعتبر أحد المكونات البنائية للإنزيم، ويقوم المعدن فى هذه الحالة إما بوظيفة بنائية أو كحامل للالكترونات فى تفاعلات الاكسدة والاختزال. وتشمل المعادن التى تدخل فى تركيب الإنزيمات المعدنية الحديد، النحاس، الزنك، الكوبالت، المنجنيز والمغنسيوم.

فى الإنزيمات المُنشّطة بواسطة المعادن يكون أيون المعدن فى حالة إتزان مع المجموعة التعويضية على سطح الإنزيم، وبذلك يمكن فصله من الإنزيم الذى يفقد نشاطه ولكن يستعيد الإنزيم نشاطه بإضافة أيون المعدن. فى هذا النوع من الإنزيمات لا يكون أيون المعدن متخصصا بدرجة كبيره حيث يمكن استبدال أيون المعدن الحقيقى بأيون معدنى آخر مع احتفاظ الإنزيم بنشاطه.

المراجع

Boyer, P. D., H. Lardy and K. Myrback (eds.) : The Enzumes, 3rd ed., 14 vols., Academic Press New York, 1970 - 1981.

Florkin, M., and E. H. Stotz (eds.) : Comprehensive Biochmistry, vol. 21, Metobolism of vitamins and Trace Elements, American Elsevier, New York., 1971.

Harris, E. S., ed. : Vitamins and Hormones, New York, Academic Press, 1979.

Hytchinson, D. W. : Nucleotides and coenzymes, Wiley, New York, 1973.

Jencks, W. P. : Cataysis in Chemistry and Enzymology, McGraw - Hill, New York, 1969.

Lehninger, A. L. : Principles of Biochemistry, Worth, New York, 1982.

Walsh, C. T. : Enzymatic Reaction Mechanisms, Freeman, San Francisco, 1977.

Zubay, G. (coord. author) : Biochemistry, Addison - Wesley, Reading, Mass, 1983.

تمارين

١ ـ ما هى الخصائص التركيبية المشتركة بين ATP و FAD و NAD^+ و CoA.

٢ ـ ما هى السمات المشتركة بين حمض الليبويك، والمرافق الإنزيمى لحمض فوسفوبانتوثينك.

٣ ـ فى كل من التفاعلات الإنزيمية التالية حدد المرافق الإنزيمى المشترك فى التفاعل

(a) $$CH_3-\underset{NH_2}{\underset{|}{CH}}-CH_2-\underset{NH_2}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CO_2H \rightleftharpoons \underset{NH_2}{\underset{|}{CH_2}}-CH_2-CH_2-\underset{NH_2}{\underset{|}{CH_2}}-CH_2-CO_2H$$

(b) $$HO-CH_2-\underset{NH_2}{\underset{|}{CH}}-CO_2H \longrightarrow CH_3-\overset{O}{\overset{||}{C}}-CO_2H + NH_3$$

(c) $$CH_3-\overset{O}{\overset{||}{C}}-CO_2H \longrightarrow CO_2 + CH_3-\overset{O}{\overset{||}{C}}-H$$

(d) $$CH_3-\overset{H}{\overset{|}{\underset{NH_2}{\underset{|}{C}}}}-CO_2H \rightleftharpoons CH_3-\overset{NH_2}{\overset{|}{\underset{H}{\underset{|}{C}}}}-CO_2H$$

(e) $$H_2N-(CH_2)_4-\underset{NH_2}{\underset{|}{CH}}-CO_2H \longrightarrow CO_2 + H_2N-(CH_2)_5-NH_2$$

(f) $$CH_3-CH_2-\overset{O}{\overset{||}{C}}-SCoA + HCO_3^- + ATP \longrightarrow HO_2C-\underset{CH_3}{\underset{|}{CH}}-\overset{O}{\overset{||}{C}}-SCoA + ADP + Pi$$

الجــزء الثانى

الأيض الهدمى : توليد وتخزين الطاقة البيوكيميائية

Catabolism : Generation and Storage of Biochemical Energy

* الطاقة البيولوجية للخلية
* الأيض : الجوانب العامة
* الإنحلال السُكّرى
* دورة حمض الستريك
* الفسفرة المصاحبة للأكسدة
* مسار فوسفات البنتوز
* أكسدة الأحماض الدهنية
* إنحلال الأحماض الأمينية
* البناء الضوئى

فى الجزء الأول من هذا الكتاب تعرفنا على تركيب وخواص الجزيئات الموجودة فى الخلية الحية مثل الأحماض النووية والبروتينات والكربوهيدرات والليبيدات. وفى هذا الجزء سنتعرّض للأيض الهدمى catabolism لهذه الجزيئات بما يتفق والمنطق الجزيئى للحالة الحية. ومن الخواص الأساسية لهذا المنطق أن الخلايا الحية لها القدرة على استخلاص الطاقة والمواد الأولية من الوسط المحيط والتى تستخدمها بدورها فى بناء الجزيئات اللازمة لها والمحافظة على تنظيمها الداخلى المعقّد. وهذه العمليات تتم بواسطة شبكة متكاملة من التفاعلات الكيميائية التى تُعرف فى مجموعها بالأيض metabo-lism. وفى الحقيقة فإن حياة الخلية ما هى إلاّ مجموعة من آلآف التفاعلات الكيميائية المختلفة والمتزامنة التى تجعل الخلية وحدة متناسقة.

ومن الثابت أن الأيض يشمل شبكتين رئيسيتين من التفاعلات: الأولى وهى الأيض الهدمى catabolism، وظيفتها إنتاج الطاقة الكيميائية على هيئة أدينوزين ثلاثى الفوسفات adenosine triphosphate (ATP) من اكسدة جزيئات الوقود فى كائنات التغذية الكيميائية chemotrophs. كائنات البناء الضوئى phototrophs من ناحية أخرى تنتج ATP من عملية البناء الضوئى photosynthesis وأيضا من اكسدة جزيئات الوقود أثناء الظلام. أما الشبكة الثانية وهى الأيض البنائى anabolism تشمل استخدام الطاقة الكيميائية على هيئة ATP فى بناء مركبات مميزة للخلايا من المواد البسيطة المتحصل عليها من البيئة ومن نواتج عملية الهدم. ويجب ألا يغيب عن ذهننا أن هاتين الشبكتين تكونان ذاتيتا التنظيم، وتعملان على مبدأ أعلى درجة من الاقتصاد. فى هذا الجزء من الكتاب سنتعرض للأيض الهدمى والذى يشمل توليد الطاقة البيوكيميائية فى هيئة ATP من اكسدة جزيئات الوقود: الكربوهيدرات والليبيدات والبروتينات ثم ننتقل إلى الفصل الأخير من هذا الجزء الذى يعالج توليد ATP من أشعة الشمس فى عملية البناء الضوئى.

فصـــل ٩

الطاقة البيولوجية للخلية

Cell Bioenergetics

تُمثل الطاقة أحد العناصر الضرورية للكائنات الحية. وصورة الطاقة التى تستطيع الخلايا الحية إستخدامها هى الطاقة الحرة وهى الطاقة التى تستطيع أداء شغل تحت درجة حرارة وضغط ثابتين وفقاً للظروف الموجودة فى الأنظمة الحية. وتحتاج الخلايا الحية إلى الطاقة الحرة لثلاثة أغراض هى: (١) البناء الحيوى للجزيئات البيولوجية (٢) الإنتقال النشط للجزيئات والأيونات و (٣) إنقباض العضلات والحركات الخلوية الأخرى.

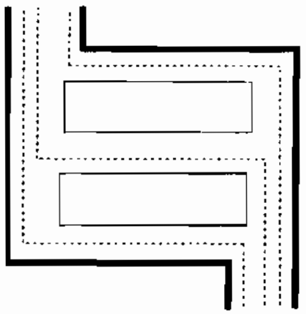
تتحصل كل الكائنات الحية على احتياجاتها من الطاقة من البيئة إما من ضوء الشمس فى كائنات الإبتناء الضوئى أو من أكسدة جزيئات الوقود فى كائنات التغذية الكيميائية. وتتحول الطاقة المشتقة من البيئة فى جميع الكائنات إلى طاقة حرة فى الأدينوزين ثلاثى الفوسفات (ATP) الذى يعمل كحامل عام للطاقة الحرة فى الأنظمة الحية. فى هذا الفصل سنقدم أولا عرض مبسط لأسس الحركة الحرارية thermodynamics وتطبيقاتها على التفاعلات البيولوجية، ثم ننتقل إلى نظام ATP الحامل للطاقة الحرة فى الخلايا والذى يربط بين التفاعلات المولدة والتفاعلات المستهلكة للطاقة.

كميات أو دوال الحركة الحرارية

الحركة الحرارية أُسلوب متميِّز لدراسة الظواهر الكيميائية دون الإعتماد على النظرية

الذرية أو النظرية الجزيئية ويمكن تطبيقها على الأنظمة الكيميائية مهما بلغت من التعقيد. ويتضمن مدلول التسمية دراسة سريان الحرارة ولكننا سنرى أن علم الحركة الحرارية يتناول موضوعاً أكثر شمولا وعمومية وهو الطاقة. وتعتبر تغيرات الطاقة المصاحبة للتفاعلات الكيميائية على درجة كبيرة من الأهمية لعلاقة هذه التغيرات وموقع الإتزان لمجموعة كيميائية متفاعلة، كما تُمكننا من المعرفة المسبقة عن احتمال حدوث التفاعل تلقائيا أم لا. دعنا أولا نقوم بتعريف كميات أو دوال الحركة الحرارية.

تشمل كميات الحركة الحرارية عدداً من خواص المادة مثل الطاقة الداخلية، الإنثالبى، الطاقة الحرة، الحجم، الوزن وغيرها. وهذه الكميات تكون دالة فى حالة المادة ولا تعتمد على الطريقة التى تكونت بها المادة. فالفرق فى أى كمية من كميات الحركة الحرارية بين الحالة الابتدائية والحالة النهائية يكون ثابتاً ولا يعتمد على طبيعة المسار بين الحالتين (شكل ٩ ـ ١). وبالتعبير عن ذلك بالمفهوم الكيميائى فإن الحركة الحرارية لا تعتمد على ميكانيكية التفاعل، ولكنها تبحث فى الفرق فى الطاقة بين المواد المتفاعلة والمواد الناتجة من التفاعل.



شكل ٩ ـ ١

الحركة الحرارية تأخذ فى الاعتبار فقط الفرق فى كميات الحركة الحرارية بين الحالة الابتدائية والحالة النهائية ولكنها لا تعطى أى معلومات عن مسار التحول.

يمكن تقسيم خواص المادة إلى نوعين : خواص مُجمّعة intensve properties وخواص غير مجمعة extensive properties. فالخواص المجمّعة هى تلك التى تعتمد

على كمية المادة مثل الطاقة والحجم والوزن. الخواص غير المجمعة من ناحية أخرى هى تلك الخواص التى لا تعتمد قيمتها على كمية المادة مثل الكثافة واللزوجة والتركيز.

الطاقة الداخلية والقانون الأول للحركة الحرارية

تعتبر الطاقة الداخلية internal energy (E) أكثر كميات الحركة الحرارية أهمية وأسهلها فهما من وجهة القوى الجزيئية. تُعبِّر الطاقة الداخلية عن الطاقة الجزيئية التى يحدث لها تغير أثناء التفاعلات الكيميائية ولذلك فهى تشمل طاقة الانتقال وطاقة الدوران وطاقة الإهتزاز والطاقة الإلكترونية للجزيئات.

ينص القانون الأول للحركة الحرارية على أن الطاقة لا تخلق أو تفنى فى أى تحوُّل كيميائى أو فيزيائى، أى أن الطاقة تحفظ فى أى تحول كيميائى أو فيزيائى. فيمكن تقسيم الطاقة الداخلية للكون إلى جزئين: النظام system والوسط المحيط surrounding، والنظام هو جزء معزول عن الكون للدراسة بينما بقية الكون هو الوسط المحيط. وبالرغم من أن الطاقة يمكن أن تنتقل من النظام إلى الوسط المحيط أو تسير فى الإتجاه العكسى، فإن الطاقة الكلية للنظام والوسط المحيط تظل ثابتة. فإذا أُضيفت كمية من الحرارة (q) إلى نظام (كيميائى) فإن هذه الحرارة سوف تؤدى إلى تغير فى الطاقة الداخلية للنظام، كما أن النظام قد يؤدى شغل (W) على الوسط المحيط (شكل ٩ ـ ٢) ويمكن التعبير عن ذلك بالمعادلة التالية

شكل ٩ ـ ٢

النظام والوسط المحيط. إضافة حرارة (q) إلى النظام تؤدى إلى تغير فى الطاقة الداخلية للنظام، كما أن النظام قد يؤدى شغل (W) على الوسط المحيط.

$$q = \Delta E + W \qquad (١)$$

أو

$$\Delta E = E_b - E_a = q - W \qquad (٢)$$

حيث ΔE تمثل التغير فى الطاقة الداخلية للنظام نتيجة لاكتسابه حرارة وتحوله من حالة الطاقة E_a إلى حالة الطاقة E_b. والتغير فى الطاقة الداخلية ΔE يعتمد فقط على الحالة a و b ولا يعتمد على مسار التحول. وفى التفاعلات الكيميائية تُعبّر E_a عن الطاقة الداخلية للمواد المتفاعلة reactants و E_b عن الطاقة الداخلية لنواتج التفاعل products، وبذلك فإن الطاقة الداخلية دالة حالة State function ويمكن التعبير عن التغير فى الطاقة الداخلية للتفاعل بمعادلة (٣)

$$\Delta E_{reaction} = E_{product\ (s)} - E_{reactant\ (s)} \qquad (٣)$$

الإنثالبى (المحتوى الحرارى)

الإنثالبى (H) enthalpy أو المحتوى الحرارى لأى مادة يشمل الطاقة الداخلية (E) وطاقة التأثير المتبادل بين الجزيئات نتيجة للتصادم بين الجزيئات. والعلاقة بين الإنثالبى والطاقة الداخلية تعطى بالعلاقة التالية:

$$H = E + PV \qquad (٤)$$

$$\Delta H = \Delta E + \Delta\ (PV) \qquad (٥)$$

حيث PV هى حاصل ضرب الضغط P فى الحجم V. ويعتبر الإنثالبى أيضا دالة حالة حيث يعتمد التغير فى الإنثالبى فقط على إنثالبى المواد المتفاعلة reactant (s) والمواد الناتجة من التفاعل Product (s).

$$\Delta H = H_{product\ (s)} - H_{reactant\ (s)} \qquad (٦)$$

الإنتروبى والقانون الثانى للحركة الحرارية

تركزت مناقشتنا فى الجزء السابق على التغيرات فى الطاقة (ΔE و ΔH) المصاحبة

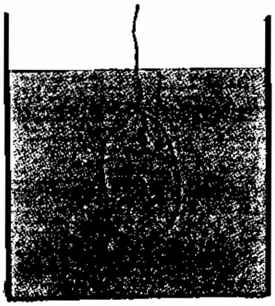
للتحولات الفيزيائية والكيميائية. إلا أن التغير فى الطاقة الداخلية أو الإنثالبى لا تحدد ما إذا كان تفاعل ما سيتم تلقائيا أم لا. وعلى ذلك فإن القانون الأول للحركة الحرارية يوضّح لنا إنتقال الطاقة المصاحبة لتفاعل كيميائى مثل

$$H_2O + ATP \rightarrow ADP + P_i$$

ولكنه لا يشير إلى ما إذا كان ATP سوف ينحل تلقائيا فى المحلول المائى أم لا، بالرغم من توقعنا لوجود حالة إتزان خاصة بين H_2O , ADP , ATP والفوسفات (P_i).

أضف إلى ذلك أن بعض التفاعلات تتم تلقائيا بالرغم من أن التغير فى ΔE أو ΔH يكون موجباً أى أن الطاقة الداخلية (E) أو الإنثالبى (H) لنواتج التفاعل أكبر من تلك للمواد المتفاعلة، هذا بخلاف العمليات الميكانيكية التى يصل فيها النظام إلى حالة الإتزان عندما تكون طاقة النظام عند الحد الأدنى.

فإذا وضع كيس يحتوى على محلول سكروز فى إناء من الماء (شكل ٩ ـ ٣)،



شكل ٩ ـ ٣

تجربه ديلزة (فرد غشائى). فى هذه التجربة سوف ينتشر السكروز من داخل كيس الفرد بينما يدخل الماء إلى أن يتم الوصول إلى حالة الإتزان.

وبافتراض أن غشاء الكيس منفذ للسكروز، فالنظام حينئذ لا يكون فى حالة إتزان، ولذلك فإن السكروز سوف ينتشر خلال الغشاء إلى أن يتساوى تركيزه خارج وداخل الكيس. فى هذه الحالة سوف نتساءل عن أسباب حدوث هذه العملية بصورة تلقائية. فإذا تصورنا أن عامل الطاقة هو المسئول عن ذلك فإننا سنجد فى الحقيقة أن طاقة النظام

عند الإتزان أكبر من طاقة النظام فى الحالة الابتدائية. إذن ما هى القوة الدافعة لتلقائية هذه العملية؟.

الفحص الدقيق يُوضّح أن الإختلاف بين الحالة الإبتدائية والحالة النهائية للنظام يرجع إلى عدد الطرق التى يمكن أن تتوزع بها جزيئات السكروز فى الحجم الكلى المتاح، فهناك طرق أكثر لوضع جزيئات السكروز فى الحجم الأكبر عن الحجم الأصغر. وعلى ذلك فإن أحد العوامل المحددة لحالة الإتزان هى عشوائية النظام أو عدد الطرق (W) التى يمكن أن تتوزع بها جسيمات النظام. ولذلك عُرِّفت دالة حالة جديدة تدعى الإنتروبى (S) entropy (معادلة ٧)

$$S = K \ln W \qquad (٧)$$

حيث K هى ثابت بولتزمان.

ينص القانون الثانى للحركة الحرارية على أن أى نظام يتجه إلى الإنتقال من الحالة ذات العشوائية الأقل (الإحتمالية الأقل) إلى الحالة ذات العشوائية الأكبر (الإحتمالية الأكبر). وأى عملية يمكن أن تتم تلقائيا فقط إذا كان التغير فى إنتروبى النظام system زائد التغير فى انتروبى الوسط المحيط surrounding موجبا.

$$(\Delta S_{System} + \Delta S_{Surrounding}) > 0 \qquad (٨)$$

وبذلك يدُلنا جمع التغير فى إنتروبى النظام والتغير فى إنتروبى الوسط المحيط ما إذا كانت أى عملية كيميائية أو فيزيائية يكن أن تحدث تلقائيا أم لا. أحد الصعوبات فى إستخدام إنتروبى النظام كمقياس لتلقائية التفاعل الكيميائى هو صعوبة تقدير التغير فى الإنتروبى للتفاعل الكيميائى. أضف إلى ذلك أن مقياس التلقائية يحتاج إلى معرفة التغير فى إنتروبى النظام والوسط المحيط.

الطاقة الحرة مقياس مناسب للعمليات التلقائية

أوضحت المناقشة السابقة أنه لا يمكن الإعتماد على التغير فى الطاقة الداخلية (ΔE) أو التغير فى الإنثالبى (ΔH) فى تحديد حدوث التفاعل تلقائيا أم لا، فبينما يصاحب عدد

كبير من التفاعلات التلقائية تحرير طاقة (ΔH سالبة) نجد أن البعض الآخر يكون مصحوبا بامتصاص الطاقة من الوسط المحيط (ΔH موجبة). هذه العقبات أُمكن التغلب عليها باستخدام دالة حركة حرارية جديدة تُعرف بالطاقة الحرة Free energy (G). والتغير فى هذه الدالة يدل بمفرده على إتجاه سير التفاعل، فعند درجة الحرارة المطلقة T نجد أن

$$G = H - TS \qquad (٩)$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \qquad (١٠)$$

حيث ΔG هى التغير فى الطاقة الحرة للتفاعل تحت ضغط ودرجة حرارة ثابتين، ΔH هى التغير فى الإنثالبى، و ΔS هى التغير فى الإنتروبى. هذه العلاقة تُوضح أن ΔG للتفاعل تعتمد على كل من التغير فى الإنثالبى والتغير فى الإنتروبى. ويمكن تعريف الطاقة الحرة بأنها ذلك الجزء من الطاقة الذى يمكن تحويله إلى شغل مفيد، بينما الجزء الآخر يتوقف على درجة العشوائية ويمثله المقدار ($T\Delta S$)

التغير فى الطاقة الحرة (ΔG) للتفاعل مقارنة بالتغير فى الطاقة الداخلية (ΔE) أو التغير فى الإنثالبى (ΔH)، تعد مقياساً مناسباً لتحديد إتجاه سير التفاعل:

١ ـ سيحدث أى تفاعل تلقائيا فقط فى حالة ما تكون قيمة التغير فى الطاقة الحرة ΔG سالبة (التفاعل يكون مصحوبا بتحرير طاقة).

٢ ـ يكون التفاعل عند حالة الإتزان إذا لم يكن هناك تغير نهائى فى الطاقة الحرة، أى أن ΔG تساوى صفر.

٣ ـ لا يمكن للتفاعل أن يتم تلقائيا إذا كان التغير فى الطاقة الحرة موجب، فى هذه الحالة يجب إضافة طاقة للنظام لإتمام التفاعل.

ويهمنا الآن أن نوضح بعض خصائص الطاقة الحرة. فالتغير فى الطاقة الحرة يعتمد فقط على الطاقة الحرة للمواد المتفاعلة ونواتج التفاعل أى أن

$$\Delta G = G\text{Products (s)} - G\text{reactant (s)} \qquad (١١)$$

وبذلك فإن التغير فى الطاقة الحرة لا يعتمد على مسار التحول، فالجلوكوز يُنتج نفس الطاقة الحرة عند أكسدته إلى ثانى أكسيد الكربون والماء سواء تم بالإحتراق خارج الخلايا أو تم خلال عدد كبير من التفاعلات الإنزيمية داخل الخلايا. لا يعطى التغير فى الطاقة الحرة أى معلومات عن معدّل التفاعل، فالتغير السالب فى الطاقة الحرة يشير فقط إلى أن التفاعل يحدث تلقائيا. من ناحية أخرى، فإن معدّل التفاعل يعتمد على الطاقة الحرة للتنشيط ($\Delta G\ddagger$) والتى تختلف كلية عن الطاقة الحرة (ΔG) للتفاعل.

العلاقة بين التغير القياسى فى الطاقة الحرة وثابت الإتزان

سنوضح الآن أنه يمكن إستخدام التغير فى الطاقة الحرة ليس فقط لتحديد إتجاه سير التفاعل، ولكن أيضا فى تحديد حالة الإتزان لهذا التفاعل. فلو أخذنا التفاعل التالى كمثال

$$A + B \rightleftharpoons C + D$$

فإن التغير فى الطاقة الحرة لهذا التفاعل تُعطى بمعادلة (١٢)

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT\, \ell og_e \frac{[C]\,[D]}{[A]\,[B]} \qquad (١٢)$$

حيث ΔG° هى التغير القياسى فى الطاقة الحرة، R هى ثابت الغاز، T درجة الحرارة المطلقة و [A] ، [B] ، [C] و [D] تعبر عن التركيز المولارى للمواد عند بداية التفاعل.

يُمكن تعريف التغير القياسى فى الطاقة الحرة ΔG° بأنه التغير فى الطاقة الحرة عند بدأ التفاعل بتركيز ١ مولر للمواد المتفاعلة A و B و C و D. ويتضح من معادلة (١٢) أن ΔG تعتمد على طبيعة المواد المتفاعلة والذى يمثل بـ (ΔG°) وعلى تركيز المواد المتفاعلة الممثل بـ $\log_e [C]\,[D] / [A]\,[B]$.

هنالك عدد كبير من التفاعلات البيوكيميائية التى يُمثّل فيها أيون الهيدروجين أحد عناصر التفاعل، ولذلك فإن تقدير التغير القياسى فى الطاقة الحرة لمثل هذه التفاعلات يتطلب وجود أيون الهيدروجين بتركيز واحد مولر (رقم هيدروجينى صفر،

(pH = 0). وحيث أنه لا يمكن إجراء التفاعل تحت هذه الظروف لما للتركيز المرتفع لأيون الهيدروجين من تأثير على فاعلية الإنزيم، فقد افترضت حالة قياسية معدَّلة للتفاعلات البيوكيميائية يكون فيها تركيز جميع المواد المتفاعلة ١ مولر ما عدا أيون الهيدروجين الذى يُستخدم بتركيز ١٠^−٧ مولر (رقم هيدروجينى ٧). ويرمز للحالة القياسية المعدَّلة بـ $\Delta G^{o\prime}$ وللتغير فى الطاقة الحرة ΔG. وفى حالة التفاعلات التى لا تنتج أو تستهلك أيون الهيدروجين فإن $\Delta G^{o\prime}$ لا تعتمد على الرقم الهيدروجينى وفى هذه الحالة تصبح $\Delta G^{o\prime}$ مساوية لـ ΔG^{o}.

ويمكن إشتقاق العلاقة بين التغير فى الطاقة الحرة وثابت الإتزان على النحو التالى ـ عند الإتزان يكون التغير فى الطاقة الحرة ΔG مساوياً للصفر أى أن

$$0 = \Delta G^{o\prime} + R\,T\,\log_e \frac{[C]\,[D]}{[A]\,[B]} \qquad (١٣)$$

بتحوير معادلة (١٣)

$$\Delta G^{o\prime} = -\,RT\,\log_e \frac{[C]\,[D]}{[A]\,[B]} \qquad (١٤)$$

وحيث إن ثابت الإتزان تحت الظروف القياسية K'_{eq} يُعطى بمعادلة (١٥)

$$K'_{eq} \quad \frac{[C]\,[D]}{[A]\,[B]} \qquad (١٥)$$

نجد أن

$$\Delta G^{o\prime} = -\,R\,T\,\log_e K'_{eq} \qquad (١٦)$$

أو

$$\Delta G^{o\prime} = -\,2.303\,R\,T\,\log_{10} K'_{eq} \qquad (١٧)$$

وباستبدال الثوابت فى معادلة ١٧ بقيمها (R = ١,٩٨٧ × ١٠^−٣ كيلو سعر/ مول، T = ٢٩٨ كالفن)، فإن معادلة ١٧ تُختزل إلى

$$\Delta G^{o'} = -1.363 \log_{10} K'_{eq} \qquad (١٨)$$

والتى يمكن تحويرها إلى

$$K'_{eq} = 10^{-\Delta G^{o'} / 1.363} \qquad (١٩)$$

معادلة (١٨) ذات فائدة كبيرة حيث يمكن بواسطتها تقدير $\Delta G^{o'}$ وذلك إذا أمكن تقدير ثابت الإتزان للتفاعل من تركيز المواد المتفاعلة والناتجة من التفاعل عند حالة الإتزان.

التغير القياسى فى الطاقة الحرة ($\Delta G^{o'}$) يكون ثابت للتفاعل بينما التغير فى الطاقة الحرة (ΔG) يعتمد على تركيز المواد المتفاعلة

دعنا الآن نحسب $\Delta G^{o'}$ و ΔG لأحد التفاعلات لتوضيح الفرق بينهما. ففى التفاعل التالى

$$\text{Dihydroxaceton Phosphate} \rightleftharpoons \text{Glyceraldehyd 3 - phosphate}$$

وجد أن نسبة جليسرالدهيد ٣ ـ فوسفات إلى ثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات عند الإتزان تساوى ٠٤٧٥, عند درجة ٢٥ْم (٢٩٨ كالفن) ورقم هيدروجينى ٧. لذا فإن ثابت الإتزان لهذا التفاعل يساوى ٠٤٧٥, ويمكن تقدير التغير القياسى فى الطاقة الحرة لهذا التفاعل من معادلة ١٨

$$\Delta G^{o'} = -1.363 \log_{10} K'_{eq}$$

$$= -1.363 \log_{10} 0.0475$$

$$= +1.8 \ \text{Kcal / mol}$$

دعنا الآن نحسب ΔG لهذا التفاعل عندما يبدأ التفاعل بتركيز ٢ × ١٠$^{-٤}$ مولر من ثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات و ٣ × ١٠$^{-٦}$ مولر من جليسر الدهيد ٣ ـ فوسفات. بالتعويض عن هذه القيم فى معادلة (١٢)

$$\Delta G = 1.8 + 2.303\ R\ T \log_{10} \frac{3 \times 10^{-6}}{2 \times 10^{-4}}$$
$$= 1.8 - 2.5$$
$$= -0.7\ Kcal / mol$$

القيمة السالبة لـ ΔG تُشير إلى أن تحول ثنائى هدروكسى أسيتون فوسفات إلى جليسرـ الدهيد ٣ ـ فوسفات يتم تلقائيا عند وجود هذه المركبات بالتركيزات المشار إليها. لاحظ أن ΔG لهذا التفاعل تكون سالبة بينما ΔG°´ موجبة، ولذلك يجب التنويه أن الاختلاف بين ΔG و ΔG°´ يرجع إلى تركيز المواد المتفاعل. ΔG وليس ΔG°´ هى إذن مقياس تلقائية التفاعل.

يمكن دفع التفاعل غير التلقائى بواسطة إزدواجه مع تفاعل تلقائى آخر

أحد الخصائص الهامة للحركة الحرارية هو أن التغير الكلى فى الطاقة الحرة لسلسلة من التفاعلات المتتابعة يساوى المجموع الجبرى للتغير فى الطاقة الحرة لكل خطوة. فإذا نظرنا إلى التفاعلات المتعاقبة التالية

$$A \rightleftharpoons B + C \qquad \Delta G^{\circ\prime} = +3\ \ Kcal / mol$$
$$B \rightleftharpoons D \qquad \Delta G^{\circ\prime} = -7\ \ Kcal / mol$$
$$A \rightleftharpoons C + D \qquad \Delta G^{\circ\prime} = -4\ \ Kcal / mol$$

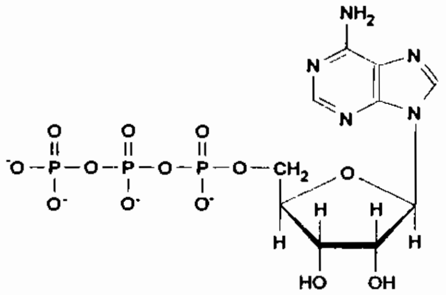
نجد أنه تحت الظروف القياسية لا يتحول المركب A تلقائيا إلى المركبات B و C وذلك لأن ΔG°´ موجبة. مع ذلك فإن المركب B يمكن أن يتحول تلقائيا إلى المركب D تحت الظروف القياسية لأن ΔG°´ سالبة. ونظرا لأنه يمكن جمع الطاقة الحرة للتفاعلين فإن تحوُّل المركب A إلى المركبان C و D له ΔG°´ تساوى ـ ٤ كيلو سعر/ مول، والذى يشير أن هذا التحول يمكن أن يحدث تلقائيا تحت الظروف القياسية. وعلى ذلك فإن التفاعل غير التلقائى يمكن دفعه إلى الأمام بواسطة تفاعل تلقائى آخر. ويتم إزدواج التفاعل غير التلقائى بالتفاعل التلقائى بواسطة المركب B الذى يمثل مركب وسط

مشترك بين التفاعلين. وسوف نقابل فى دراستنا للأيض عدد كبير من أمثلة إزدواج الطاقة.

الأدينوزين ثلاثى الفوسفات هو مصدر الطاقة الحرة للخلايا الحية

تحتاج الأنظمة الحية إلى إمداد مستمر من الطاقة الحرة لأغراض ثلاثة هى (١) البناء الحيوى للجزيئات البيولوجية (٢) الإنتقال النشط للجزيئات والأيونات عبر الأغشية الخلوية (٣) إنقباض العضلات والحركات الخلوية الأخرى. والطاقة الحرة اللازمة لهذه العمليات تشتق من البيئة، فكائنات البناء الضوئى تتحصل على هذه الطاقة من ضوء الشمس، بينما كائنات التغذية الكيميائية تتحصل عليها من أكسدة جزيئات الوقود تتحول الطاقة الحره المشتقة من ضوء الشمس أو من اكسده جزيئات الوقود جزئياً إلى صورة خاصة فى الأنظمة الحية قبل إستخدامها فى الأنشطة المختلفة، وهذه الصورة الخاصة هى الأدينوزين ثلاثى الفوسفات Adenosine triphosphate (ATP) الذى يعمل كحامل عام للطاقة الحرة فى عمليات تبادل الطاقة فى الأنظمة الحية.

الأدينوزين ثلاثى الفوسفات عبارة عن نيوكليوتيد يتألف من ثلاثة أجزاء هى أدنين وريبوز ووحدة ثلاثية الفوسفات (شكل ٩ ـ ٤). والصورة النشطة للأدينوزين ثلاثى الفوسفات تكون عادة فى صوة متراكب complex مع أيون المغنيسيوم Mg^{2+} أو أيون



شكل ٩ ـ ٤

الأدينوزين ثلاثى الفوسفات ATP والذى يتألف من: أدنين وريبوز ووحدة ثلاثية الفوسفات

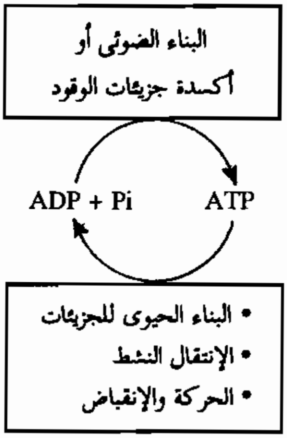
المنجنيز Mn^{2+}. ويعتبر ATP من المركبات الغنية بالطاقة حيث ينتج عن تحلله مائيا تحرير كمية كبيرة من الطاقة الحرة. وقد ينحل ATP إلى الأدينوزين ثنائى الفوسفات

(ADP) والأرثوفوسفات (P_i)، أو قد ينحل إلى الأدينوزين أحادى الفوسفات (AMP) والبيروفوسفات (PP_i). وتقدر الطاقة الحرة الناتجة من تحلل ATP بحوالى ـ٧,٣ كيلو سعر / مول.

$$ATP + H_2O \rightarrow ADP + Pi \qquad \Delta G^{\circ\prime} = -7.3 \quad Kcal/mol$$

$$ATP + H_2O \rightarrow AMP + Pi \qquad \Delta G^{\circ\prime} = -7.3 \quad Kcal/mol$$

تستخدم الطاقة الحرة المنفردة من تحلل ATP فى دفع التفاعلات التى يحتاج إتمامها إلى طاقة مثل البناء الحيوى للجزيئات. من ناحية أخرى فإن ATP يتكون من DAP و P_i باستخدام الطاقة الناتجة من أكسدة جزيئات الوقود، أو من الطاقة المشتقة من أشعة الشمس. وعلى ذلك فإن دورة ATP - ADP تمثّل نسق أساسى فى عملية تبادل الطاقة فى الأنظمة الحية (شكل ٩ ـ ٥).



شكل ٩ ـ ٥

دورة ATP - ADP تمثل نسق أساسى لتبادل الطاقة فى الأنظمة البيولوجية.

بعض تفاعلات البناء تدفع بواسطة الطاقة الحرة المشتقة من بعض النيوكلوتيدات المشابهة مثل الجوانوزين ثلاثى الفوسفات (GTP) واليوريدين ثلاثى الفوسفات (UTP) والسيتيدين ثلاثى الفوسفات (CTP). وتتحصل هذه النيوكليوتيدات على مجموعة الفوسفات الطرفية من ATP بتفاعلات تحفز بواسطة إنزيمات نيوكليوسيد داى فوسفو كينيز nucleoside diphosphokinase، التى تحفز التفاعلات الانعكاسية التالية:

$$ATP + GDP \rightleftharpoons ADP + GTP$$

$$ATP + CDP \rightleftharpoons ADP + CTP$$

$$ATP + UDP \rightleftharpoons ADP + UTP$$

الأساس التركيبى لارتفاع الطاقة الحرة لتحلل الأدينوزين ثلاثى الفوسفات

تعتبر الطاقة الحرة القياسية لتحلل ATP كبيرة بالمقارنة بتحلل المركبات الفوسفاتية الأخرى مثل جلوكوز ٦ فوسفات

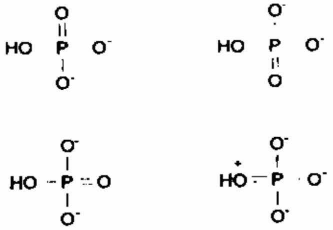
$$ATP + H_2O \rightleftharpoons ADP + P_i + H^+ \quad \Delta G^{o\prime} = -7.3 \ Kcal / mol$$

$$\text{Glucose 6 - Phosphate} + H_2O \rightleftharpoons$$

$$\text{Gucose} + P_i + H^+ \quad \Delta G^{o\prime} = -3.3 \ Kcal / mol$$

والتغير الكبير فى الطاقة الحرة القياسية لتحلل ATP تشير أيضا أن ATP له ميل كبير لنقل مجموعة الفوسفات الطرفية فيه إلى الماء أو مركبات أخرى. وبكلمات أخرى فإن ATP له جهد نقل عالى لمجموعة الفوسفات عن الجلوكوز ٦ ـ فوسفات.

ومن المفيد هنا أن نسأل عن سبب إرتفاع الطاقة الحرة القياسية لتحلل ATP وجهده العالى فى نقل مجموعة الفوسفات الطرفية مقارنة بالجلوكوز ٦ ـ فوسفات. للإجابة على هذا السؤال يجب فحص تركيب ATP ونواتج تحلله وذلك لأن $\Delta G^{o\prime}$ تعتمد على الفرق فى الطاقة الحرة بين المواد الناتجة من التفاعل والمواد المتفاعلة. هنالك عاملان يبدو أنهما مهمّان هما التنافر الالكتروستاتيكى electrostatic repulsion والاستقرارية بالرنين resonance. فجزئ ATP يحمل أربع شحنات سالبة عند رقم هيدروجينى ٧، وتتنافر هذه الشحنات السالبة مع بعضها نتيجة لتقاربها، وينخفض هذا التنافر بتحول ATP إلى ADP. العامل الآخر الذى يشارك فى إرتفاع الطاقة الحرة لتحلل ATP هو أن نواتج التحلل ADP والفوسفات تكون أكثر استقرارية بالرنين عن ATP. فتوجد الفوسفات غير العضوية فى أربع صور رنينية resonance forms (شكل ٩ ـ ٦)، بينما يكون عدد الصور الرنينية للفوسفات فى ATP أقل نتيجة لدخول الأكسجين فى الإرتباط التساهمى.

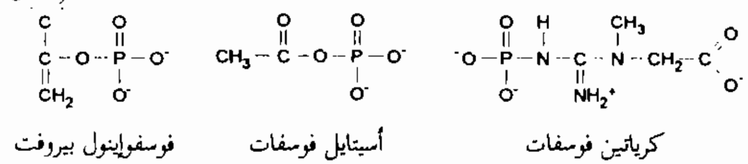


شكل ٩ ـ ٦

الصور الرنينية resonance Form للأرثوفوسفات

الأنظمة الحية تحتوى أيضا على بعض المركبات الأخرى الغنية بالطاقة

توجد فى الأنظمة الحية بعض المركبات الأخرى التى ينتج عن تحللها تحرير كمية كبيرة من الطاقة الحرة القياسية، كما أن لها جهد عالى فى نقل مجموعة الفوسفات. ومن الثابت أن بعض هذه المركبات مثل أسايل فوسفات وكرياتين فوسفات والفوسفات الإينولية (شكل ٩ ـ ٧) لها جهد عالى فى نقل مجموعة الفوسفات أكبر من ATP. وهذا يعنى أن هذه المركبات يمكن أن تنقل مجموعتها الفوسفاتية إلى ADP لتكوين ATP والذى يمثل أحد الطرق لتكوين ATP فى مسار تفكك السكريات. ويظهر من ذلك أن ATP له ميل وسط بين الجزيئات البيولوجية الفوسفاتية فى نقل مجموعة الفوسفات (جدول ٩ ـ ١)، وهذا الموقع المتوسط يسمح لـ ATP بالعمل بكفاءة كحامل لمجموعة الفوسفات.



شكل ٩ ـ ٧

بعض المركبات التى لها جهد عالى لنقل مجموعة الفوسفات عن ATP

جدول ٩ ـ ١

الطاقة الحرة لتحلل بعض المركبات الفوسفاتية

المركب	$\Delta G^{\circ\prime}$ كيلو سعر / مول
فوسفوإينول بيروفات	ـ ١٤,٨
كارباميل فوسفات	ـ ١٢,٣
أسيتايل فوسفات	ـ ١٠,٣
كرياتين فوسفات	ـ ١٠,٣
بيروفوسفات	ـ ٨
ATP (إلى ADP)	ـ ٧,٣
جلوكوز ١ ـ فوسفات	ـ ٥
جلوكوز ٦ ـ فوسفات	ـ ٣,٣
جليسرول ٣ ـ فوسفات	ـ ٢,٢

تحلل الأدينوزين ثلاثى الفوسفات يُستخدم فى دفع تفاعلات البناء السلبية

بالإمكان توضيح الدور البيولوجى للأدينوزين ثلاثى الفوسفات فى إذدواج الطاقة وذلك إذا نظرنا لأحد التفاعلات التى لا تتم بدون إضافة طاقة حرة. فإذا نظرنا لارتباط جزيئين A و B بتفاعل تكثيف مع تحرير جزئ ماء

$$A - H + B - OH \rightarrow A - B + H_2O$$

(سوف نرمز إلى A - H و B - OH بـ Ⓐ وⒷ على التوالى) فإن هذا التفاعل لا يتم تلقائيا وذلك لأن له $\Delta G^{\circ\prime}$ موجبة، بينما التفاعل العكسى وهو تحلل المركب A - B إلى Ⓐ وⒷ له $\Delta G^{\circ\prime}$ سالبة وهذا ما يحدث فى تحلل البروتين والأحماض النووية وعديد السكر. يتم تفاعل بناء A - B من Ⓐ وⒷ فى الخلية وذلك باذدواجه مع تحلل ATP. واستراتيجية الخلية فى ذلك هو إستخدام الطاقة الناتجة من تحلل ATP فى تحويل Ⓑ إلى

مركب وسيط غنى بالطاقة Ⓑ- OPO_3^{2-} (أو Ⓑ-Ⓟ) والذى يتفاعل مباشرة مع Ⓐ ليعطى A - B . وفى هذه الحالة فإن التفاعل يشتمل فقط على خطوتين

$$Ⓑ + ATP \rightarrow Ⓑ - Ⓟ + ADP$$

$$Ⓐ + Ⓑ - Ⓟ \rightarrow A - B + P$$

ونظرا لأن المركب الوسيط Ⓟ - Ⓑ يتكون ويتحلل مرة أخرى (غالبا بسرعة وهو ما يزال مرتبط بسطح جزئ الإنزيم) فإن التفاعلات التى تحدث يمكن التعبير عنها بالصورة التالية

$$Ⓐ + Ⓑ \rightarrow A - B$$

$$ATP \rightarrow ADP + P_i$$

فإذا كانت $\Delta G^{\circ\prime}$ للتفاعل الأول تساوى +٤ كيلو سعر/ مول، وللتفاعل الثانى ــ ٧,٣ كيلو سعر / مول، فإذن $\Delta G^{\circ\prime}$ للتفاعل المزدوج هى -٣,٣ كيلو سعر/ مول وهى المجموع الحسابى لـ $\Delta G^{\circ\prime}$ للتفاعلين. هذه الحقيقة توضح لنا أن التفاعل الذى له $\Delta G^{\circ\prime}$ موجبة أى لا يتم تلقائيا يمكن تحويله إلى تفاعل تلقائى باذدواجه بتحلل ATP بحيث تكون $\Delta G^{\circ\prime}$ الكلية للتفاعلين سالبة وبكلمات أخرى فإن إذدواج تحلل ATP يغير من ثابت الإتزان لتحول Ⓐ وⒷ إلى A - B بعامل يساوى تقريبا ١×١٠^{٨} (انظر تمرين ١٠).

تحلل الأدينوزين ثلاثى الفوسفات يمد أيضا الطاقة الحرة اللازمة للانتقال النشط

تعمل الأغشية البيولوجية كموانع إنتقائية لنفاذية الجزيئات والأيونات. فإنتقال الجزيئات بين الخلية والبيئة المحيطة يُنظَّم بدقة بواسطة أنظمة نقل خاصة توجد فى غشاء البلازما، كما أن تبادل الأيونات والجزيئات بين السيتوسول والجسيمات الخلوية يكون أيضا تحت التحكم الغشائى. ولعمليات النفاذية الإنتقائية أهمية كبيرة وذلك للمحافظة على الرقم الهيدروجينى والقوة الأيونية فى مدى مناسب لنشاط الإنزيمات، وكذلك استخلاص

وتجميع جزيئات الوقود والوحدات البنائية من البيئة واستبعاد الجزئيات الغريبة، وتوليد متدرج أيونى عبر الأغشية اللازم لنقل الإشارات العصبية وانقباض العضلات.

توجد آليتين لنقل المواد عبر الأغشية البيولوجية: النقل السلبى Passive transport والنقل النشط، وسواء كان الإنتقال سلبى أو نشط فإنه يعتمد على التغير فى الطاقة الحرة للمواد المنقولة. فيمكن حساب التغير فى الطاقة الحرة فى عملية نقل عبر الغشاء من جانب يكون تركيزه C_1 إلى الجانب الآخر حيث يوجد بتركيز C_2 من المعادلة التالية

$$\Delta G = R\,T \log_e \frac{C_2}{C_1} = 2.303\,R\,T \log_{10} \frac{C_2}{C_1}$$

وفى حالة المركبات التى تحمل شحنات كهربائية فإنه يجب الأخذ فى الإعتبار أيضا الجهد الكهربى للغشاء. مجموع حد التركيز وحد الجهد الكهربى يعرف بالجهد الكهروكيميائى (ΔU) electrochemical potential. وفى هذه الحالة يعطى التغير فى الطاقة الحرة بالعلاقة التالية

$$\Delta G = R\,T \log_e \frac{C_2}{C_1} + ZF\,\Delta V$$

حيث Z هى الشحنة الكهربية للمادة المنقولة، ΔV هو الجهد بالفولت عبر الغشاء و F ثابت فارادای (٢٣,٠٦٢ كيلو سعر / مول. الحجم).

عندما تكون ΔG سالبة فالنقل يكون سلبى ويحدث تلقائيا، بينا عندما تكون ΔG موجبة فالنقل يكون نشط وفى هذه الحالة يجب إضافة طاقة حرة لإتمام عملية النقل. فإذا نظرنا إلى نقل جزئ لا يحمل شحنات كهربائية من تركيز C_1 (10^{-3} ميللى مولر) إلى تركيز (10^{-1} ميللى مولر) فإن

$$AG = 2.303\,R\,T \log_{10} \frac{10^{-1}}{10^{-3}}$$

$$= 2.303 \times 1.98 \times 298 \times 2$$

$$= +\,2.7\ \text{Kcal / mol}$$

فعند درجة حرارة ٢٥°م (٢٩٨ كالفن) فإن ΔG تساوى +٢,٧ كيلو سعر/ مول،

والذى يشير أن عملية النقل هذه نشطة وتحتاج إلى إضافة طاقة حرة لإتمامها. هذا النقل النشط يمكن دفعه مثلا بتحلل ATP الذى ينتج −٧,٣ كيلو سعر / مول تحت الظروف القياسية.

الطاقة الحرة لتحلل الأدينوزين ثلاثى الفوسفات تتحول إلى شغل ميكانيكى فى انقباض العضلات والحركات الخلوية الأخرى

بالإضافة إلى إستخدام الخلايا للطاقة الحرة لتحلل ATP فى دفع تفاعلا البناء غير التلقائية وفى عملية النقل النشط، فإن الطاقة الحرة لتحلل ATP تتحول إلى شغل ميكانيكى فى الحركات المتكاملة المختلفة مثل إنقباض العضلات وحركة الكروموسومات فى إنقسام الخلية وحركة RNA الرسول فى عملية بناء البروتين وحركة الأسواط فى البكتريا.

تحلل الأدينوزين ثلاثى الفوسفات يُولد التنظيم فى الخلايا الحية

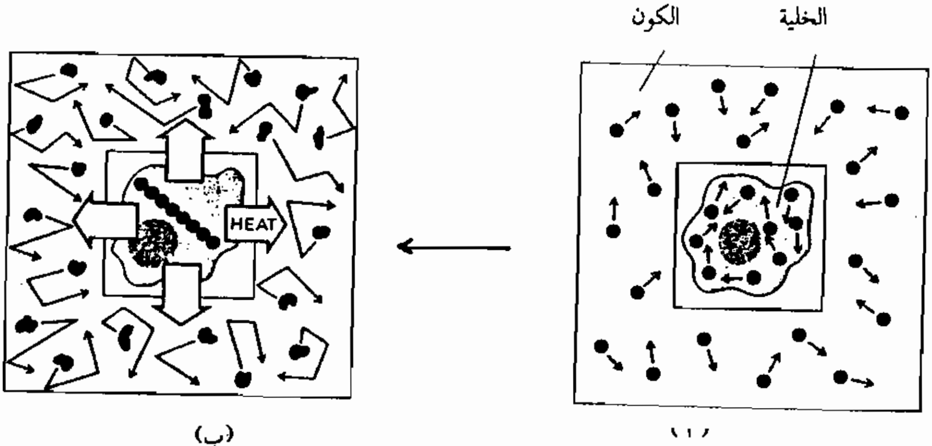
تستخدم الطاقة الحرة لتحلل ATP فى ثلاثة من العمليات الخلوية الرئيسية وهى البناء الحيوى للجزيئات البيولوجية والنقل النشط للجزيئات والأيونات عبر الأغشية الخلوية وتوليد القوة والحركة. وهذه العمليات الثلاثة تُمثّل جزء حيوى فى إنشاء التنظيم البيولوجى. فالعدد الكبير من الذرات فى كل جزئ من البروتين والأحماض النووية وغيرهما من الجزيئات البيولوجية قد إشتقت أساساً من صورة على درجة كبيرة من العشوائية ـ وذلك من البيئة المحيطة ـ والتى ارتبطت مع بعضها لتُكوِّن تركيبات منتظمة. الإنتقال النشط عبر الأغشية الخلوية يحافظ على المحتوى الداخلى للخلايا ويسمح للإشارات الكهربائية بالمرور خلال وبين الخلايا. وأخيرا فإن توليد القوة والحركة تسمح بالتوزيع المنتظم لمحتويات السيتوبلازم، كما تسمح للخلايا نفسها بالحركة وتنظيم نفسها فى أنسجة مختلفة. كيف يمكن لهذا التنظيم من الحدوث بينما يشير القانون الثانى للحركة الحرارية أن أى نظام يتجهة للتحول من الحالة ذات التنظيم الأعلى إلى الحالة ذات التنظيم الأقل (أى ذات العشوائية الأكبر). وسوف نرى فى الفقرة التالية أن توليد

التنظيم البيولوجى ممكن من وجهة الحركة الحرارية وذلك لأن الخلايا تطلق باستمرار حرارة إلى الوسط المحيط لمعادلة التنظيم البيولوجى.

الخلايا الحية تطلق طاقة حرارية إلى البيئة لمعادلة التنظيم البيولوجى

من وجهة الحركة الحرارية فإنه يمكن تمثيل الخلية كصندوق محكم الغلق والذى يوجد فى بحر من المادة والذى يمثل بقية الكون أو الوسط المحيط (شكل ٩ ـ ٨). ولكى تنمو الخلية وتحافظ على نشاطها فإنها يجب أن تولد تنظيم داخل الخلية: ولكن كما أوضحنا سالفا أن القانون الثانى للحركة الحرارية يشير إلى أن كمية التنظيم للكون (أى الخلية والوسط المحيط) تنخفض باستمرار، وعلى ذلك فإن زيادة التنظيم فى الخلية يجب أن يقابله إنخفاض أكبر فى تنظيم الوسط المحيط أو الكون والذى يتم باطلاق حرارة من الخلية إلى الوسط المحيط. الحرارة هى طاقة فى صورة اضطراب عشوائى للجزيئات، وعلى ذلك فهى تمثل الطاقة فى أكثر صورها العشوائية. واطلاق الخلايا للحرارة للوسط المحيط يؤدى إذن إلى زيادة فى حركة الجزيئات فى الكون وبالتالى زيادة العشوائية.

ومن الأهمية هنا الإشارة أن التفاعلات الكيميائية التى يصاحبها تحرير حرارة يصاحبها على المستوى الجزيئى زيادة فى التنظيم. مثال ذلك إن بناء البروتينات من الأحماض الأمينية وهى العملية التى تؤدى إلى زيادة التنظيم داخل الخلية يصاحبها على المستوى الجزيئى إطلاق حرارة إلى الوسط المحيط (شكل ٩ ـ ٨). ونظرا لأن إطلاق الحرارة يجعل هذه التفاعلات ممكنة الحدوث فإنه يمكن اعتبارها قوة دفع للعمليات التى تؤدى إلى زيادة فى التنظيم.



شكل ٩ ـ ٨

لتحليل الحركة الحرارية للخلية يكون من المفيد اعتبار الخلية والوسط المحيط كصندوق والذى يسمح بنقل الحرارة وليس الجزيئات من الخلية إلى اىوسط المحيط: فى الشكل (أ) تكون الجزيئات فى كل من الخلية والوسط المحيط ذات عشوائية صغيرة نسبيا. الشكل (ب) يوضح تحرير الحرارة من الخلية إلى الوسط المحيط نتيجة لزيادة التنظيم فى الخلية، وزيادة العشوائية فى الوسط المحيط تؤدى إلى زيادة حركة الجزيئات والتغير فى طول الروابط وزوايا الروابط فى الجزيئات

المراجــع

Atkinson, D. E. : Cellular Energy Metabolism and Its Regulation. Academic Press, New York. 1977.

Becker, W. M. : Energy and Living cell, Harper & Row, New York. 1977.

Cantor, C. R., and Schimmel, P. R. : Biophysical Chemistry. Freeman. San Francisco, 1980.

Ingraham, L. L., and A. B. Pardee. : Free Energy and Entropy in Metabolism In Melabolic Pathway, vol 1, D. M. Greenberg (ed.), Academic Press New York, 1967.

Lehninger, A. L. : Bioenergetic, 2 nd ed., Benjamin, Menlo Park, Calif. 1971.

Lehninger, A. L. : Principles of Biochemistry, Worth, New York, 1982.

Miller, G. T. : Energetic, Kinetic and Life, Academic Press, New York, 1970.

Segel, I. H. : Biochemical Calculations, 2nd ed., wiley, New York, 1976.

Strayer, L. : Biochemistry, 2 nd ed., Freeman, San Francisco, 1981.

Van Hold, K. E. : Physical Biochemistry, Prentic Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1971.

Wood, W. B., J. H. Wilson, R. M. Benbow, and L. E. Hood: Biochemistry : A Problems Approach, 2 nd ed., Benjamin, Menlo Park, Calif, 1981.

Zubay, G. (coordinating author) : Biochemistry, Addison - Wesley, Reading, Mass., 1983.

تمارين

١ ـ اذكر العوامل التى تجعل ATP مصدر مناسب للطاقة البيوكيميائية

٢ ـ إنشيء جدول وضح فيه قيم $\Delta G^{\circ\prime}$ للتفاعلات التى لها Keq تساوى $١٠^{-٣}$ ، $١٠^{-٢}$، ١٠^{-1}، $١٠^{٠}$، $١٠^{١}$، $١٠^{٢}$ و $١٠^{٣}$.

٣ ـ $\Delta G^{\circ\prime}$ لتحلل ATP إلى $ADP + P_i$ يساوى −٧,٣ كيلو سعر/ مول

(أ) إحسب ثابت الإتزان لهذا التفاعل

(ب) هل هذا التفاعل يكون عند حالة الإتزان فى الخلايا

٤ ـ هل تتوقع أن تكون ΔG لتحلل ATP خلال الخلايا اكثر أو أقل عن $\Delta G^{\circ\prime}$؟ ولماذا ؟

٥ ـ ما هو إتجاه سير كل من التفاعلات التالية إذا وجدت المواد المتفاعلة بكميات مولارية متساوية ـ إستخدم المعلومات الموجودة فى جدول ٩ ـ ١

(أ) $\text{ATP + Creatin} \rightleftharpoons \text{Creatinphosphate + ADP}$

(ب) $\text{ATP + glycerol} \rightleftharpoons \text{glycerol - 3 - phosphate + ADP}$

(جـ) $\text{ATP + pyruvate} \rightleftharpoons \text{Phosphoenolpyuvate + ADP}$

(د) $\text{ATP + glucose} \rightleftharpoons \text{glucose - 6 - phosphate + ADP}$

٦ ـ فى التفاعل التالى

$$\text{ATP + +Pyruvate} \rightleftharpoons \text{phosphoenol Pyruvate + ADP}$$

(أ) احسب $\Delta G^{\circ\prime}$ و Keq لهذا التفاعل على درجة ٢٥°م من البيانات المدونة فى جدول ٩-١

(ب) ما هى نسبة البيروفات إلى فوسفو إينول بيروفات عند الإتزان إذا كانت نسبة ATP إلى ADP تساوى ١٠ .

٧ ـ تعتبر pK لحمض مقياس لجهد انتقال البروتون

(أ) إشتق العلاقة بين pK و $\Delta G^{\circ\prime}$

(ب) ما هى $\Delta G^{\circ\prime}$ لتأين حمض الاسيتيك الذى له pK تساوى ٤,٨ ؟

(جـ) لماذا ينخفض انتروبى الحمض الضعيف بتأينه؟

٨ ـ يقوم إنزيم nucleoside diphoshate kinase بحفز التفاعل التالى

$$GDP + ATP \rightleftharpoons GTP + ADP$$

وعلى إفتراض أن $\Delta G^{\circ\prime}$ لتحلل ATP (إلى ADP + P_i) و GTP (إلى GDP + P_i) متساوية. إحسب تركيز المواد المختلفة عند الإتزان إذا بدء التفاعل بتركيز ٤ ميللى مولر لكل من GDP و ATP

٩ ـ فى التفاعل التالى

$$\text{Dihydroxyaceton phosphate} \rightleftharpoons \text{glyceraldehyde - 3-phosphate}$$

وجد عند الإتزان أن نسبة جليسر الدهيد ٣ـ فوسفات إلى داى هيدروكسى أسيتون فوسفات تساوى ٤٧٥ .و عند درجة ٢٥°م ورقم هيدروجينى ٧

(أ) احسب $\Delta G^{\circ\prime}$ لهذا التفاعل

(ب) إذا بدأ التفاعل بتركيز ابتدائى يساوى ٢ × ١٠^-٤ مولر من داى هيدروكسى أسيتون فوسفات و ٣ × ١٠^-٦ مولر من جليسر الدهيد ٣- فوسفات - احسب $\Delta G^{\circ\prime}$ لهذا التفاعل

(جـ) لماذا تختلف $\Delta G^{\circ\prime}$ عن ΔG

١٠ ـ فى التفاعل التالى الذى يحدث فى الخلايا الحية

$$A \rightleftharpoons B \qquad \Delta G^{\circ\prime} = 4\ Kcal / mol$$

(أ) إحسب K'_{eq} لهذا التفاعل

(ب) إذا اذدوج التفاعل السابق مع تفاعل تحلل ATP تبعا للمعادلة التالية

$$A + ATP + H_2O \rightleftharpoons B + ADP + P_i + H^+$$

إحسب $\Delta G^{\circ\prime}$ لهذا التفاعل

(جـ) إذا علمت أن الخلايا الحية تحافظ على نسبة ATP / ADP بحيث تظل دائما ٥٠٠ فما هى قيمة ثابت الإتزان K'_{eq} للتفاعل فى الفقرة (ب) وماهى نسبة [B] / [A] عند الإتزان

(د) من مقارنة ثابت الإتزان للتفاعل ($A \rightleftharpoons B$) وثابت الإتزان للتفاعل

$$A + ATP + H_2O \rightleftharpoons B + ADP + P_i + H^+$$

إشرح الدور الذى يقوم به ATP فى التفاعلات الخلوية.

فصـــل ١٠

الأيض : الجوانب العامة

Metabolism : General Aspects

يمكن تعريف الأيض بأنه مجموعة التفاعلات الكيميائية المحفزة بالإنزيمات والتى تتم فى الخلية الحية. ويوجد على الأقل ألف من التفاعلات الكيميائية حتى فى الكائن الحى البسيط مثل بكتريا القولون، وهذه التفاعلات تتم فى الخلية التى يقل قطرها عن ١, ميلليمتر. وقد يبدو من ذلك أن الأيض على درجة كبيرة من التعقيد، لكن فى الحقيقة أن للأيض تصميم مترابط كما أنه يظهر إتجاهات أساسية عامة. فعدد التفاعلات فى الأيض كبيرة لكن أنواع هذه التفاعلات قليل. وبالإضافة إلى أن مسارات الأيض المركزية متشابهة فى معظم صور الحياة، كذلك فإن تنظيم مسارات الأيض فى الكائنات يتم بطرق متشابهة.

للأيض أربع وظائف عامة هى: (١) الحصول على الطاقة الكيميائية من طاقة أشعة الشمس أو من جزيئات الوقود (٢) تحويل المواد البسيطة المتحصل عليها من البيئة إلى الوحدات البنائية للجزيئات الكبيرة (٣) ربط هذه الوحدات البنائية لتكوين البروتينات والأحماض النووية والليبيدات وعديد السكريات وغيرها من العناصر الخلوية (٤) تكوين وهدم الجزيئات البيولوجية التى تحتاجها الخلية فى وظائف متخصصة. وفى هذا الفصل سوف نستعرض مسارات الأيض الرئيسية وكيفية تنظيمها.

كائنات البناء الضوئى تحول طاقة أشعة الشمس إلى طاقة كيميائية فى المركبات العضوية

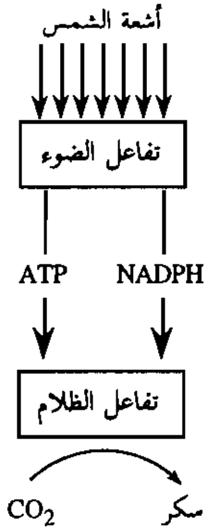
تُمثّل أشعة الشمس مصدر الطاقة الأصلى لجميع الكائنات الحية، فتدخل الطاقة

الشمسية المحيط الحيوى بواسطة البناء الضوئى الذى يتم فى كائنات البناء الضوئى photototrophs سواء النباتات أو بعض أنواع البكتريا. وفى عملية البناء الضوئى تتحول طاقة الأشعة الكهرومغاطيسية للضوء إلى طاقة الروابط الكيميائية فى المركبات العضوية.

تتم تفاعلات البناء الضوئى فى النباتات على مرحلتين: فى المرحلة الأولى (تفاعل الضوء light reaction) يقوم ضوء الشمس بإثارة أحد الالكترونات فى جزئ أحد الصبغات والذى برجوعه إلى حالته العادية فإنه يوفر الطاقة اللازمة لتكوين جزيئات غنية بالطاقة وهى الأدينوزين ثلاثى الفوسفات (ATP) وقوة مختزلة هى نيكوتيناميد أدنين داي نيوكليوتيد فوسفات (NADPH). فى المرحلة الثانية (تفاعل الظلام dark reaction) يستخدم كل من ATP و NADPH فى سلسلة من التفاعلات التى يتم خلالها تحوّل ثانى أكسيد الكربون الهوائى إلى سكريات (شكل ١٠ ـ ١). والنتيجة النهائية للبناء الضوئى فى النباتات الخضراء يمكن تلخيصها فى المعادلة التالية

$$Energy + CO_2 + H_2O \rightarrow Sugar + O_2$$

وبالرغم من أن الناتج الأول لتثبيت ثانى أكسيد الكربون هو السكريات، فإن تفاعلات الأيض الأخرى تحول هذه السكريات إلى جزيئات صغيرة أخرى أو الجزيئات الكبيرة الضرورية للنبات.

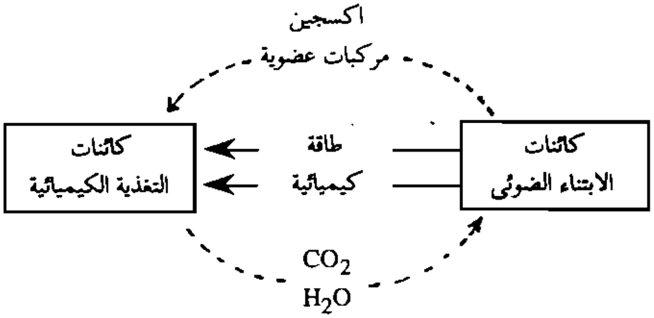


شكل ١٠ ـ ١
مرحلتى البناء الضوئى فى النباتات

الطاقة الكيميائية تنتقل من النباتات إلى الحيوانات

الحيوانات والكائنات الأخرى التى لا تقوم بعملية البناء الضوئى لا تستطيع الإستفادة من ضوء الشمس مباشرة، ولكى تظل هذه الكائنات على قيد الحياة فإنها تتحصل على الطاقة اللازمة لها من المواد العضوية النباتية التى تتناولها كغذاء، ولذلك تُعرف هذه الكائنات بكائنات التغذية الكيميائية chemotrophs. فالجزيئات العضوية التى تشمل السكريات وعديدات السكّر والبروتينات والليبيدات التى تُبنى بواسطة الخلايا النباتية توفر الوحدات البنائية والطاقة لكائنات التغذية الكيميائية.

العلاقة بين النباتات والحيوانات ليست فى إتجاه واحد حيث يعتمد كل منهما على الآخر. فبينما تستخدم كائنات البناء الضوئى ثانى أكسيد الكربون والماء فى تكوين الجزيئات العضوية مع إطلاق الأكسجين إلى الجو، فإن كائنات التغذية الكيميائية تستخدم الجزيئات العضوية والأكسجين وتنتج ثانى أكسيد الكربون والماء التى تستخدم بدورها بواسطة كائنات البناء الضوئى. فاستخدام الكربون والاكسجين هى عملية دورية والتى تشمل المحيط الحيوى بأكمله (شكل ١٠ ـ ٢). بالمثل فإن ذرات النتروجين والفوسفور والكبريت تنتقل خلال المحيط الحيوى فى شكل دورى.

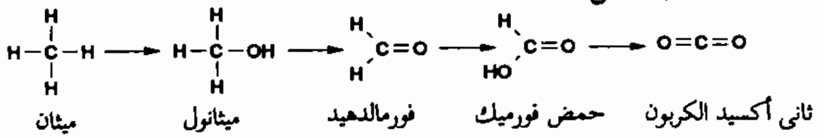


شكل ١٠ ـ ٢
سريان الطاقة والكتلة فى المحيط الحيوى

الخلايا تتحصل على الطاقة من أكسدة الجزيئات البيولوجية فى الأيض الهدمى

الكربوهيدرات والليبيدات والبروتينات سواء المتحصل عليها من البيئة فى كائنات التغذية

الكيميائية أو المتكوّنة من عملية البناء الضوئى وتفاعلات الأيض الأخرى فى كائنات البناء الضوئى تُمثل المركبات المنتجة للطاقة أو جزيئات الوقود فى الخلايا الحية. فذرات الكربون والهيدروجين فى هذه الجزيئات ليست فى أقصى درجات الثبات، ومقارنة بذلك فإن الصورة الاكثر ثباتاً للكربون هى CO_2 وللهيدروجين هى H_2O. ولذلك فإن الخلايا لها القدرة على الحصول على الطاقة وذلك بالسماح لذرات الكربون والهيدروجين فى جزيئات الوقود بالإتحاد مع الأكسجين لتكوين CO_2 و H_2O على التوالى. مع ذلك فإن أكسدة جزيئات الوقود لاتتم فى خطوة واحدة ولكنها تتم خلال عدد كبير من التفاعلات المتعاقبة (شكل ١٠ ـ ٣).



شكل ١٠ ـ ٣

ذرة الكربون فى الميثان يمكن أن تتحول إلى ثانى أكسيد الكربون بالإزالة المتعاقبة لذرات الهيدروجين. فى كل خطوة يحدث إزاحة جزئية للإلكترونات بعيداً عن ذرة الكربون وذلك بانتقالها إلى الحالة الأكثر ثباتا ـ أى الحالة الأكثر أكسدة

ويجدر بنا فى هذا المكان توضيح المفهوم العام لعملية الأكسدة، فلا تعنى الأكسدة فقط إضافة ذرات الأكسجين ولكنها تشمل بصورة عامة أى تفاعل يتضمن إنتقال الإلكترونات من جزئ إلى آخر. الأكسدة بهذا المفهوم تعنى إزالة الإلكترونات أما الاختزال وهو العملية العكسية تعنى إضافة الإلكترونات. فأيون الحديدوز Fe^{2+} يتأكسد إلى أيون الحديديك Fe^{3+} بفقد إلكترون، وذرة الكلور تختزل بحصولها على إلكترون لتصبح أيون الكلوريد Cl^-. ويستخدم هذا المفهوم أيضا عند وجود إزاحة جزئية للإلكترونات بين الذرات المرتبطة برابطة تساهمية. فمثلا عند إرتباط ذرة الكربون تساهميا مع ذرة ذات كهروسالبية مرتفعة مثل الأكسجين أو الكلور أو الكبريت فإنها تُعطى أكثر من المشاركة الإلكترونية المتساوية وتتحصل بذلك على شحنة جزئية موجبة ويقال أنها مؤكسدة. بالمقارنة فإن ذرة الكربون فى الارتباط C - H تحتوى نسبيا عل كثافة إلكترونية أكبر ولذا يُقال أنها مختزلة.

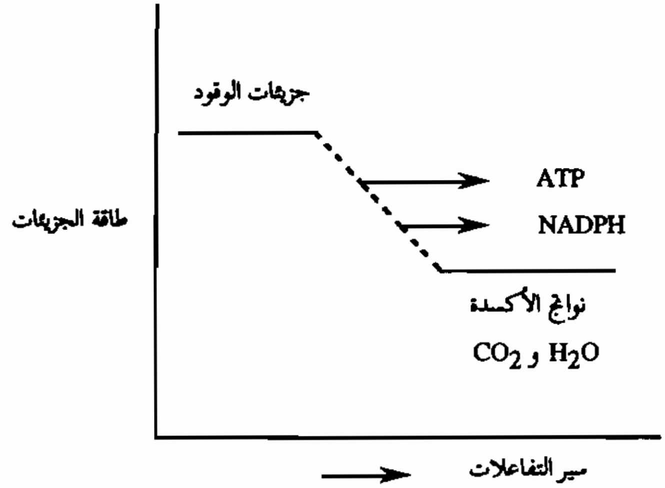
أكسدة جزيئات الوقود فى الخلية يشمل تحويل ذرات الكربون والهيدروجين فى هذه الجزيئات (حيث تكون غنية نسبيا بالالكترونات أو مختزلة) إلى CO_2 و H_2O والتى تكون فقيرة فى الالكترونات أو مؤكسدة . وتتم عملية نقل الالكترونات فى سلسلة من التفاعلات الإنزيمية التى تشمل فى معظم الحالات نقل عناصر ذرة الهيدروجين من جزئ لآخر. والتفاعلات التى يتم فيها اكسدة جزيئات الوقود المختلفة إلى جزيئات أبسط تُعرف بالأيض الهدمى Catabolism .

جزء من الطاقة المتحررة فى تفاعلات الاكسدة تُستخدم فى تكوين الأدينوزين ثلاثى الفوسفات (ATP) ونيكوتيناميدأدنين داى نيوكليرتيد فوسفات (NADPH)

يصاحب أكسدة جزيئات الوقود إلى CO_2 و H_2O تحرير طاقة حرة وذلك لأن هذه الجزيئات أقل ثباتاً أى أكثر طاقة عن نواتج تأكسدها (شكل ١٠ ـ ٤). وفى بعض خطوات محددة فى مسار الاكسدة فإن جزء كبير من الطاقة المتحررة يُحفظ ـ بواسطة اذدواج تفاعل إنزيمى ـ فى صورة جزيئات غنية بالطاقة هى الأدينوزين ثلاثى الفوسفات (ATP) الذى يعمل كحامل عام للطاقة فى الأنظمة الحية. وبالرغم من أن عملية الأكسدة تشمل نقل عناصر ذرة الهيدروجين من الجزيئات البيولوجية فى عدة خطوات تفاعل إنزيمية إلى أن ترتبط فى النهاية بالاكسجين، فإن جزء من ذرات الهيدروجين بدلا من ارتباطها بالاكسجين فإنها تُحفظ فى صوره نيكوتيناميد أدنين ثنائى النيوكليوتيد فوسفات (NADPH) الذى يُمثّل القوة المختزله فى الانظمه الحيه. ATP و NADPH التى تنتج من اكسدة جزيئات الوقود تُستخدم كما سنرى فى عمليات البناء الحيوى.

تفكك الجزيئات البيولوجية يتم فى ثلاثة مراحل

دعنا الآن نلقى نظرة على عملية توليد الطاقة فى الكائنات الراقية قبل دراسة هذه التفاعلات بالتفصيل فى الفصول التالية. يتم إستخلاص الطاقة من الجزيئات البيولوجية ـ الكربوهيدرات والليبيدات والبروتينات ـ فى ثلاثة مراحل (شكل ١٠ ـ ٥). فى المرحلة الأولى تتفكك الجزيئات الكبيرة إلى وحـدات صغيرة وهى الوحدات البنائية المكونة لهذه

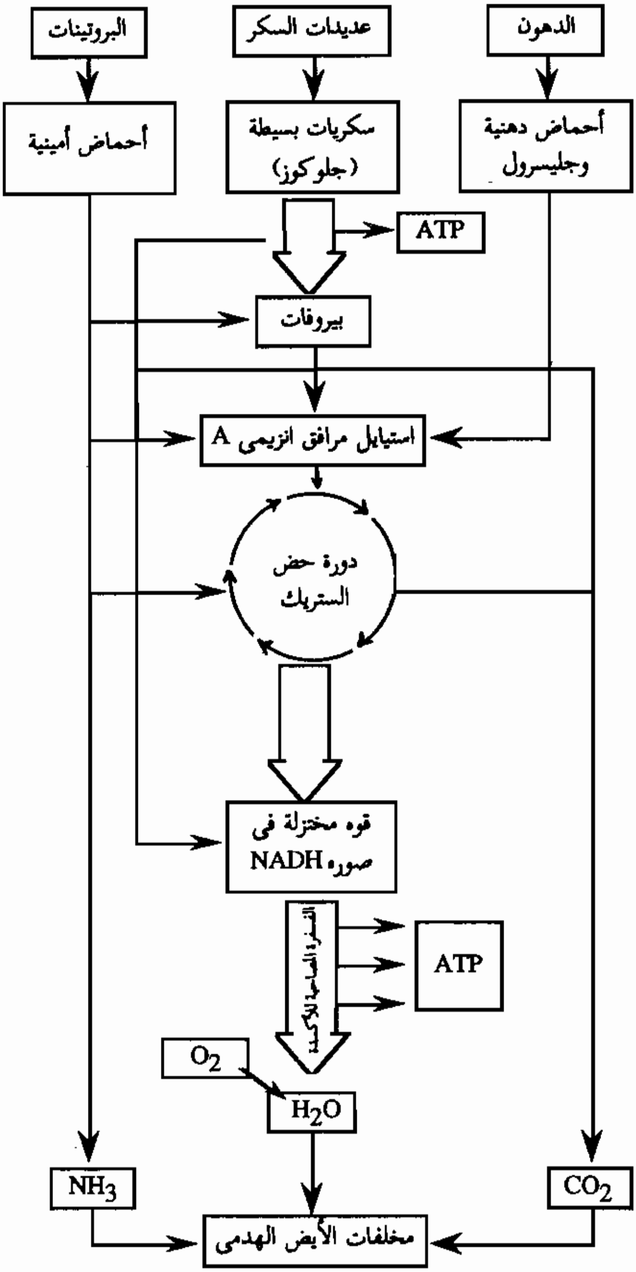


شكل ١٠ ـ ٤

اكسدة جزيئات الوقود يتحرر عنها طاقة. جزء من هذه الطاقة يستخدم فى تكوين ATP الحامل العام للطاقة فى الأنظمة الحية. جزء من ذرات الهيدروجين المزالة من جزيئات الوقود تحفظ أيضا فى صورة NADPH وهو القوة المختزلة فى الخلايا الحية

الجزيئات. فعديدات السكر تتفكك إلى السكريات الأحادية، والليبيدات إلى الأحماض الدهنية والجليسرول، والبروتينات تتفكك إلى الأحماض الأمينية، وفى هذا الطور لا تتولد طاقة مفيدة للخلية. فى المرحلة الثانية فإن هذه الجزيئات الصغيرة العديدة تتحول إلى عدد قليل من الوحدات الأصغر التى تلعب دوراً مركزياً فى تحولات الأيض. وفى الحقيقة فإن معظم هذه الجزيئات ـ السكريات والأحماض الدهنية والجليسرول وعدد كبير من الأحماض الأمينية ـ تتحول إلى مجموعة أسيتايل التى توجد فى صورة أسيتايل مرافق إنزيمى A. فى هذه المرحلة تتولد بعض جزيئات ATP ولكن كميتها تكون صغيرة مقارنة بتلك التى تتولد من الاكسدة الكاملة لوحدة الأسيتايل.

تشمل المرحلة الثالثة كل من دورة حمض الستريك والفسفرة المصاحبة للاكسدة واللذان يمثلان المسار النهائى فى اكسدة جزيئات الوقود. فيحمل المرافق الإنزيمى A وحده الأسيتايل إلى دورة حمض الستريك حيث تتأكسد كليه إلى جزيئات ثانى اكسيد الكربون. وينتقل خلال دورة حمض الستريك أربع أزواج من الاكترونات إلى NAD^+ و



المرحلة الأولى
تفكيك الجزيئات الكبيرة إلى وحدات صغيرة

المرحلة الثانية
تفكيك الوحدات الصغيرة إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A، مع انتاج كمية محدودة من ATP

المرحلة الثالثة
أكسدة مجموعة الأسيتايل فى أسيتايل مرافق أنزيمى A إلى CO_2 و H_2O والتى تشمل انتاج كمية كبيرة من NADH الذى ينتج بدوره كمية كبيرة من ATP خلال سلسلة نقل الألكترونات

شكل ١٠ ـ ٥

مراحل استخلاص الطاقة من جزيئات الوقود

FAD لكل وحدة أسيتايل تتأكسد خلال الدورة. يتكون بعد ذلك جزيئات ATP بإنتقال الالكترونات من الصورة المختزلة لـ NAD و FAD إلى الاكسجين فى العملية التى يطلق عليها الفسفرة المصاحبة للاكسدة. ومعظم جزيئات ATP التى تتولد من اكسدة جزيئات الوقود تتكون فى المرحلة الثالثة.

مسارات الأيض البنائى تؤدى إلى تكوين عدد كبير من المركبات

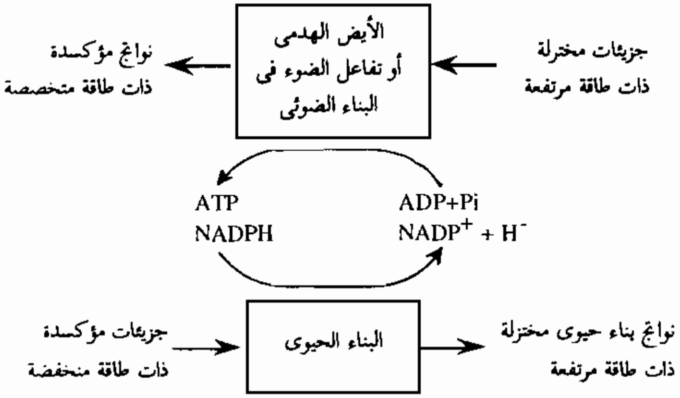
القسم الثانى من الأيض هو الأيض البنائى anabolism والذى يتعلق بعمليات البناء. فى الأيض البنائى الذى يعرف أيضا بالبناء الحيوى biosynthesis، فإن الجزيئات الصغيرة أو الوحدات البنائية المستمدة من البيئة أو المشتقة من المركبات الوسيطة فى الأيض الهدمى ترتبط مع بعضها لتكوّن الجزيئات الكبيرة اللازمة للخلية. والجزئيات الكبيرة الأساسية التى تبنى بواسطة الخلايا تشمل الأحماض النووية (DNA و RNA) وعديدات السُكّر والبروتينات. وبالرغم من وجود عدد كبير من هذه الجزيئات فى الخلية (فهناك تقدير بأن الخلية الحيوانية تحتوى على ما يقرب من عشرة آلاف نوع مختلفة من البروتينات)، فإن هذه الجزيئات تبنى من عدد صغير نسبيا من الجزيئات الصغيرة وذلك باستخدام عدد محدود من التفاعلات الكيميائية. فالبروتينات فى جميع الكائنات مثلا تبنى فقط من عشرين نوعاً من الأحماض الأمينية.

بناء الجزيئات البيولوجية يتم أيضا فى ثلاثة مراحل . فمثلا بناء البروتينات يبدأ بتكوين أحماض كيتونية ألفا ومواد أولية أخرى، وفى المرحلة الثانية يتم إدخال مجموعة الأمينو فى الأحماض الكيتونية وتكوين الأحماض الأمينية. وفى المرحلة الثالثة ترتبط الأحماض الأمينية مع بعضها لتكوّن سلسلة عديد الببتيد (بروتين).

بالإضافة إلى الجزيئات الكبيرة، فإن الخلايا الحية تقوم أيضا ببناء عدد غير قليل من الجزيئات التى تحتاجها فى وظائف متخصصة، ولذلك فإن تكوينها يقتصر على أنواع محددة من الكائنات أو أنواع محدده من الخلايا فى الكائن الواحد. مثال ذلك الهورمونات التى تبنى بواسطة الحيوانات الراقية وتقوم بوظيفة تنظيم الأيض، والفيتامينات التى تبنى بواسطة النباتات الراقية والكائنات الدقيقة وتعمل كمرافقات إنزيمية لعدد كبير من الإنزيمات.

البناء الحيوى للجزيئات يحتاج إلى طاقة حرة وقوة مختزلة

يشمل البناء الحيوى تحويل جزيئات مؤكسدة نسبيا ذات طاقة منخفضة إلى جزيئات مختزلة ذات طاقة مرتفعة. وعلى ذلك فإن عمليات البناء تحتاج إلى طاقة حرة والكترونات وهيدروجين (قوة مختزلة). تستمد الطاقة الحرة والقوة المختزلة اللازمة لعمليات البناء من ATP و NADPH على التوالى. وعلى ذلك فإن ATP و NADPH التى تتكون من تفاعلات الأيض الهدمى أو من البناء الضوئى يستخدمان فى تفاعلات الأيضا البنائى (شكل ١٠ ـ ٦).



شكل ١٠ - ٦

الطاقة الحرة (ATP) والقوة المختزلة (NADPH) الناتجة من تفاعلات الأيض الهدمى تستخدم فى تفاعلات البناء الحيوى

مسارات الهدم ومسارات البناء المقابلة عادة غير متماثلة

مسارات الهدم والبناء بين مادتين ليست عملية عكسية فى جميع الحالات، فكل منهما ربما يستخدم مركبات وسيطة مختلفة أو تفاعلات إنزيمية مختلفة. فمثلا يتحول الجلوكوز خلال الإنحلال السكرى إلى البيروفات بواسطة ١١ تفاعل إنزيمى. مسار البناء المقابل الذى يقوم بتحويل البيروفات إلى الجلوكوز يتم بطريقة مختلفة نسبيا حيث يستخدم فقط تسعة إنزيمات من الإنزيمات المستخدمة فى الإنحلال السكرى، بينما التفاعلين الباقيين يحفزان بإنزيمين جديدين.

الإختلاف بين مسارات الهدم ومسارات البناء المقابلة يكون ضرورى لتكامل أيض الخلية وتنظيمه. فمسار الهدم قد لا يكون مناسبا لعملية البناء لأن بعض تفاعلات الهدم تكون منتجة للطاقة بينما بعض تفاعلات البناء تكون مستهلكة للطاقة، وفى هذه الحالة لا يمكن دفع جميع تفاعلات الهدم فى إتجاه مسار البناء. لذا فإن الاختلاف الجزئى فى مسارات الهدم والبناء يكون ضرورى للتحكم المستقل فى مسارات الهدم والبناء، فإذا أستخدمت كل تفاعلات الهدم فى مسار البناء فإن تثبيط أحد الانزيمات سوف يؤدى إلى تثبيط كلا المسارين فى نفس الوقت.

تنظيم الأيض يتم بطرق مختلفة

الخلية الصغيرة التى يبلغ قطرها أقل من ١, ملليمتر لها القدره على تنفيذ اكثر من ألف تفاعل مستقل، بالإضافة إلى ذلك فإن المركب الواحد قد يكون له أكثر من إنزيم يستطيع تعديله كيميائيا بطرق مختلفة. فمثلا تحتوى الخليه على ستة إنزيمات تستطيع أن تعدِّل الحمض الأمينى سيرين بطرق مختلفه: فقد يرتبط بالأدينوزين أحادى الفوسفات AMP فى حالة دخوله فى بناء البروتينات وفى حالة تفككه إلى جليسين أو تحويله إلى البيروفات، قد يؤستل بواسطة أسيتايل مرافق إنزيمى A، أو قد ينقل إلى حمض الفوسفاتيديك لتكوين فوسفاتيديل سيرين. كل هذه المسارات تتنافس مع بعضها على نفس الجزئ، فمن الواضح إذن ضرورة وجود كيفيات حساسة لتنظيم هذه الشبكة المركبة والمتداخلة لتفاعلات الأيض. بالإضافة إلى ذلك فإن عمليات التنظيم يجب أن تكون مرنه للإستجابة للظروف البيئية الخارجية المحيطة بالخلية. فيجب أن يكون معدّل الأيض الهدمى متوافقا مع إحتياج الخلية للطاقة فى صورة ATP و NADPH، كما يجب أن تبنى الخلية الوحدات البنائية اللازمة لها بالقدر الذى تحتاجه حتى لا يكون هناك تبديد للطاقة والوحدات البنائية.

توجد عدة ميكانيكيات مختلفة لتنظيم الأيض والتى تشمل تعديل نشاط الإنزيمات والتحكم فى كمية الإنزيمات وتوزيع مسارات الأيض فى أجزاء مختلفة من الخلية وتنظيم الأيض عن طريق الهورمونات فى الكائنات الراقية.

مسارات الأيض تُنظم بالتغير فى النشاط الإنزيمى

أحد الميكانيكيات الرئيسية فى تنظيم الأيض يكون عن طريق تنظيم نشاط بعض الإنزيمات فى مسارات الأيض. فأهم خاصية لكل الإنزيمات غير الوضعية allosteric enzymes هو خضوعها للتنشيط أو التثبيط ببعض الجزيئات (صفحة ٢٣٤). فغالبا ما يحتوى مسار الهدم أو البناء على إنزيم أو اكثر من الإنزيمات غير الوضعية التى توجد دائما فى بداية المسار، وهذه الإنزيمات غالبا ما تثبط بالناتج النهائى للمسار. فإذا تجمعت كمية كبيرة من ناتج المسار فإنه يقوم بتثبيط الإنزيم غير الوضعى فى بداية السلسلة ويمنع بذلك دخول مواد أولية جديدة فى مسار التفاعل (شكل ١٠ ـ ٧) وتدعى هده الميكانيكية بالتثبيط بكيفية التغدية المرتدة Feedback inhibition. وفى حالة ما يكون مسار الهدم أو البناء متفرع فإن عملية التنظيم تتم أساساً على الإنزيمات غير الوضعية الموجودة عند بداية نقطة التفرع (شكل ١٠ ـ ٧). هذه الكيفية من التنظيم تسمح للخلية بالتحكم المستقل فى نواتج كل فرع.

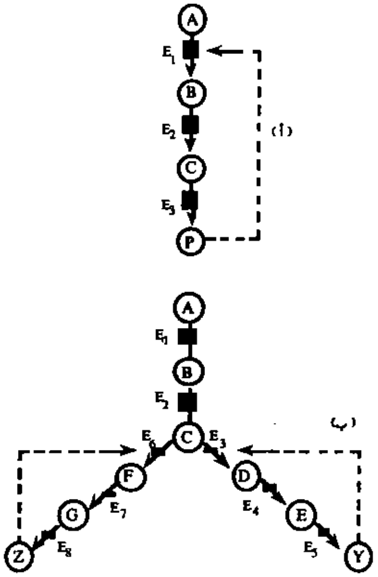
عدد كبير من تفاعلات الأيض تُنظم جزئياً بمستوى ATP و ADP و AMP، أى بحالة الطاقة فى الخلية. وأحد المؤشرات لحالة الطاقة هو شحنة الطاقة energy charge التى تُعرّف بالصيغة التالية:

$$\text{Energy charge} = \frac{[\text{ATP}] + {}^{1}/_{2}\,[\text{ADP}]}{[\text{ATP}] + [\text{ADP}] + [\text{AMP}]}$$

وقيمة شحنة الطاقة تكون فى المدى من صفر (جميع الجزئيات AMP) إلى واحد (جميع الجزيئات ATP). ولقد اتضح أن المسارات المنتجة لـ ATP تثبط بشحنة الطاقة المرتفعة، بينما المسارات المستخدمة لـ ATP تنشط بشحنة الطاقة المرتفعة.

الاستبداء ووقف البناء تُنظم الأيض بالتحكم فى بناء الإنزيمات

بالإضافة إلى أن الخلية تنظم الأيض عن طريق التحكم فى نشاط بعض الإنزيمات، فإنها تقوم أيضا بتنظيم الأيض بالتحكم فى كمية الإنزيمات فى الخلية. وهناك كيفيتان هامتان لاقتصاديات الخلية يتم بواسطتهما تنظيم بناء الإنزيمات. الكيفية الأولى هى عدم ابتناء

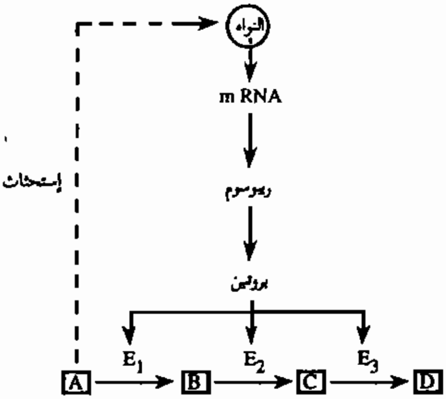


شكل ١٠ ـ ٧

التثبيط بكيفية التغذية المرتدة (أ) فى المسار غير المتفرع يقوم الناتج النهائى للسلسلة (P) يثبط الإنزيم الأول فى المسار (ب) فى المسار المتفرع يقوم ناتج الفرع الأول y يثبط الإنزيم E_3 وهو الإنزيم الأول فى الفرع. Z وهو ناتج الفرع الآخر يقوم بتثبيط أول إنزيم فى الفرع وهو E_6

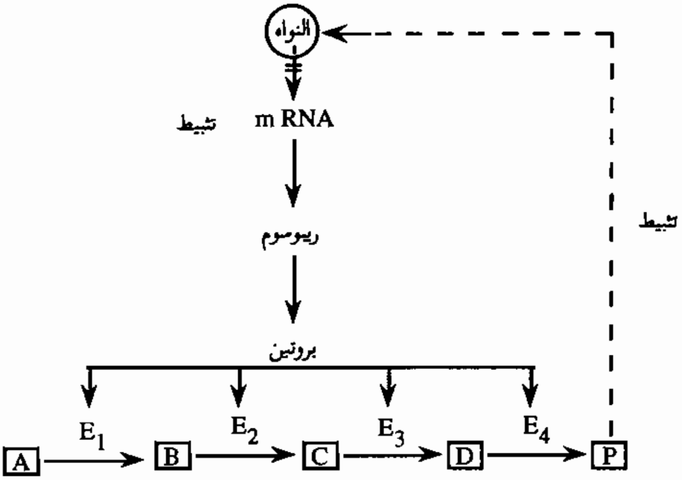
إنزيمات الهدم إلاّ عند توفر المواد الأولية التى تعمل عليها هذه الانزيمات وتعرف هذه الكيفية بالاستبداء Induction (شكل ١٠ ـ ٨)، كما يطلق على الإنزيما التى يخضع ابتنائها لهذه الكيفية بالإنزيمات المستبدئة Inducible enzymes، وعلى المواد الخاضعة لهذه الإنزيمات بالمواد المستبدئة inducer. الكيفية الثانية للتحكم فى كمية الإنزيمات هى وقف بناء repression إنزيمات البناء عند توفر الناتج النهائى لمسار البناء حيث يقوم الناتج النهائى للمسار فى هذه الحالة بوقف بناء الإنزيمات المشتركة فى مسار البناء لهذا المركب (شكل ١٠ ـ ٩).

وعن طريق نظامى الإستبداء ووقف البناء يمكن للخلية توفير الوحدات البنائية والطاقة اللازمة لبناء الإنزيمات وذلك عند عدم الحاجة إليها. ولقد اكتشف النظامين أولا فى الخلايا البكتيرية ثم وجدت أمثلة لها فى خلايا الكائنات الراقية.



شكل ١٠ ـ ٨

التحكم فى إنزيمات الهدم بكيفية الإستبداء، فعند توفر أحد المركبات التى تدخل فى مسار هدم فإنها أو أحد مشتقاتها تستحث النواه على بناء RAN الرسول الذى يتحرك إلى الريبوسومات حيث يتكون عليه البروتينات (الإنزيمات) التى تحفز مسار الهدم



شكل ١٠ ـ ٩

التحكم فى إنزيمات البناء بكيفية وقف البناء فإذا توفر للخلية ناتج أحد مسارات البناء (P) فإنه يثبط تكوين الإنزيمات المشتركة فى مسار البناء E1 ، E2 ، E3 و E4 عن طريق تثبيط عملية النسخ أى تكوين RNA الرسول فى النواه من DNA

فصل التفاعلات فى أجزاء مختلفة من الخلية أو الكائن الحى تُمثل أحد وسائل تنظيم الأيض

لا تتم كل تفاعلات الأيض فى نفس الموضع فى الخلية، حيث تتوزع تفاعلات الأيض فى أجزاء مختلفة من الخلية وتصبح إنزيمات هذه التفاعلات محاطة بأغشية بيولوجية داخل الجسيمات الخلوية فى الخلايا مميزة النوى. ونظرا لوجود الإنزيمات فى أجزاء مختلفة من الخلية فإن الوحدات الكيميائية تكون مقيدة فيزيائيا وكيميائيا فى إنتقالها من أحد الأجزاء إلى جزء آخر فى الخلية.

أحد مستويات الفصل المكانى هو وجود الإنزيمات المختلفة التى تحفز أحد مسارات الأيض فى أجزاء مختلفة من الخلية، مثال ذلك أكسدة الجلوكوز فى الخلية إلى ثانى أكسيد الكربون والماء. فإنزيمات الإنحلال السُكَّرى التى تُحول الجلوكوز إلى حمض البيروفيك توجد فى السيتوسول، بينما إنزيمات دورة حمض الستريك وعناصر نقل الإلكترونات والفسفرة المصاحبة للأكسدة توجد فى الميتوكوندريا. فصل الإنزيمات بهذه الطريقة له أهميته فى تنظيم إنتقال المواد الخاضعة، وبالتالى تنظيم نشاط الإنزيمات ودفع أحد مركبات الأيض فى المسار المولد للمركب الذى تحتاجه الخلية.

التنظيم المكانى فى الكائنات عديدة الخلايا يمتد إلى أبعد من توزيع الإنزيمات فى أجزاء مختلفة من الخلية. فتحتوى الأنسجة المختلفة للكائن على مجموعة مختلفة من الإنزيمات والتى تُحافظ بطريقة محددة على إتزان تفاعلات الأيض ونشاط الكائن الحى. فالبرغم من أن جميع الأنسجة تحتوى على الإنزيمات التى تشارك فى مسارات الأيض المركزية، فإن مستوى هذه العمليات فى الأنسجة المختلفة يتعرض إلى تنظيم دقيق حسب حاجة الكائن الحى.

تنظيم الأيض فى الكائنات الراقية يتم بواسطة الهورمونات

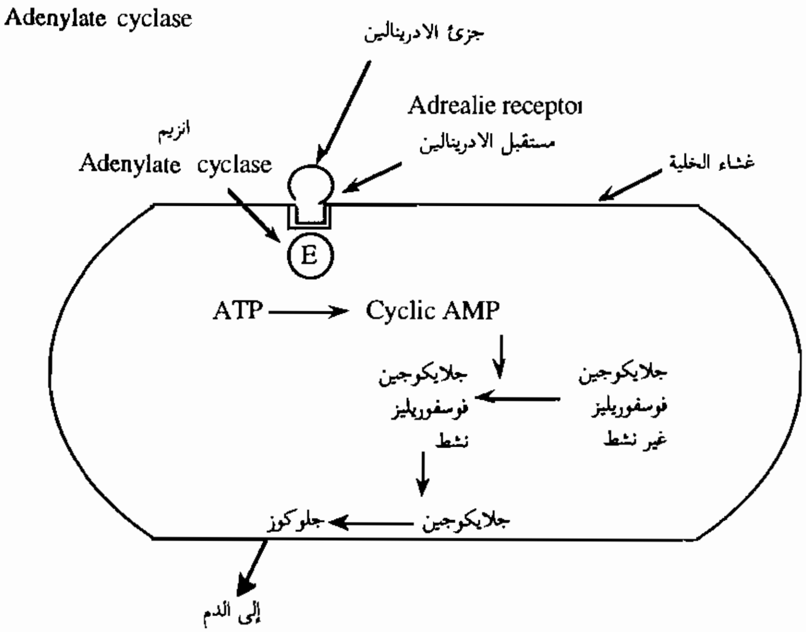
بالإضافة إلى تنظيم الأيض بالتحكم فى نشاط وكمية الإنزيمات فى الكائنات المختلفة، فإن الكائنات الراقية تظهر نوعاً إضافيا من التنظيم. ففى الكائنات الراقية فإن تنظيم الأيض فيها يتم أيضا بواسطة رسائل كيميائية التى تنتقل بين الخلايا، وهذه الرسائل تعمل على

تنظيم النشاط الأيضى للأنسجة المختلفة وتسمح للكائن الحى بالتكيُّف مع الظـروف البيئية المتغيرة. أحد هذه الرسائل هى الهورمونات، وهى رسائل كيميائية تنتج بواسطة نوع معين من الأنسجة (الغدد الصماء فى حالة الفقاريات) والتى تنتقل إلى أنسجة أخرى خلال دورة الدم حيث تستحث أو تثبط نشاط أيضى محدد.

تظهر الهورمونات تأثيرها على مستويين، إما على المستوى الإنزيمى أو مستوى الجينات. فهورمون أدرينالين adrenaline الذى يفرز بواسطة الغدة الدرقية استجابة لانخفاض مستوى سكر الجلوكوز فى الدم يحمل بواسطة الدورة الدموية إلى الكبد حيث يستحث تحويل جلايكوجين الكبد إلى جلوكوز. ويظهر هذا الهورمون تأثيره عن طريق الإرتباط بمستقبل على سطح الغشاء الخلوى لخلية الكبد، حيث يستحث تكوين الأدينوزين أحادى الفوسفات الحلقى cyclic AMP الذى يستحث بدوره تحويل إنزيم جلايكوجين فوسفوريليز glycogen phophorylase غير النشط إلى الصورة النشطة بتفاعل فسفرة (شكل ١٠ ـ ١٠)، وبذلك يزداد معدل تفكيك الجلايكوجين إلى جلوكوز الذى ينتقل إلى الدورة الدموية.

الأيض الثانوى

حتى هذه النقطة كان حديثنا مركز على مسارات الأيض المركزية central metabolic pathways التى يتم من خلالها تحولات مواد الخلية التى توجد بكميات كبيرة مثل الكربوهيدرات والدهون والبروتين. تتميز هذه المسارات بأنها تحدث فى معظم الكائنات الحية، كما أن تدفُّق الأيضات metabolites فى هذه المسارات يكون كبيراً نسبياً، مثال ذلك أن عدة مئات من الجرامات من الجلوكوز تتأكسد إلى CO_2 و H_2O كل يوم فى الإنسان البالغ. بالإضافة إلى هذه المسارات الأساسية فإن هناك بعض مسارات الأيض التى يكون فيها تدفق الأيضات أقل فى حدود عدة ملليجرامات فى اليوم، كما أن هذه المسارات عادة ما تكون متخصصة لنوع أو أكثر من الكائنات. هذا النوع من المسارات يُشكل الأيض الثانوى Secondary metabolism للخلايا. ومسارات الأيض الثانوية تكون مسئولة عن بنـاء المرافقات الإنزيمية والهورمونات والصبغات والمواد السامة والمضادات



شكل ١٠ ـ ١٠

التنظيم الهورمونى لأحد التفاعلات الإنزيمية: ارتباط هورمون أدرينالين بمستقبل خاص على سطح خلية الكبد يشجع تكوين AMP الحلقى (cyclic AMP) بواسطة إنزيم Adenylate cyclase المرتبط بالغشاء. cyclic AMP منشط غير وضعى وهو رسالة داخل الخلية والذى يعمل على تحويل إنزيم جلايكوجين فوسفوريليز غير النشط إلى الصورة النشطة وبذلك يزداد معدل تفكيك الجلايكوجين فى الكبد إلى جلوكوز الذى ينتقل خلال الدورة الدموية إلى الأنسجة الأخرى.

الحيوية والقلويدات وغيرها. وبالرغم من أهمية مثل هذه النواتج للكائن الذى يُكوِّنها، فإن مسارات تكوين بعضها ليس معروفاً فى تفاصيله. وفى هذا الكتاب سوف نركز إهتمامنا على مسارات الأيض المركزية أو الأولية.

ثلاثة طرق تستخدم فى التعرف على تعاقب الأيضات فى المسار الأيضى

توجد ثلاثة أهداف رئيسية للدراسات التى تُجرى على مسارات الأيض، هى: (١) التعرف على المركبات الوسيطة والإنزيمات المشتملة فى سلسلة ما من التفاعلات والتى

تؤدى بصورة إيجابية فى فهم عمليات التنشيط والتثبيط لهذا المسار (٢) التعرف على ميكانيكية تفاعل ما فى سلسلة من التفاعلات والتى تستوجب فصل الإنزيمات التى تساعد فى كل تفاعل و (٣) التعرف على ميكانيكية تنظيم سرعة التفاعلات المختلفة. وتوجد ثلاثة طرق مختلفة تستخدم منفردة أو مع بعضها لدراسة التفاصيل الكيميائية لمسارات الأيض، والتعرف على المركبات الوسيطة فيها، وهذه الطرق سنعرضها فيما يلى:

المستخلص الخالى من الخلايا Cell Free Extract

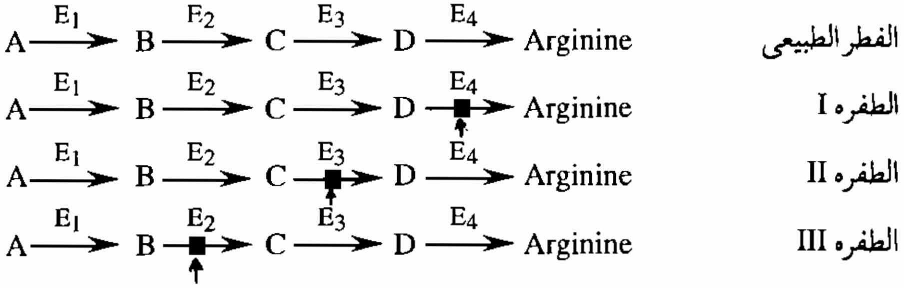
تتضمن هذه الطريقة دراسة المسار خارج الخلايا in vitro (وتعنى باللاتينية فى أنبوبة الاختبار) فى مستخلص خالى من الخلايا له القدرة على حفز كل تفاعلات المسار المراد دراسته. مثال ذلك أن معلوماتنا عن تحوُّل الجلوكوز إلى الكحول الإيثيلى وثانى أكسيد الكربون خلال عملية التخمر الكحولى تعود إلى عام ١٨٩٨ عندما اكتشف بخنر Buchner أن مستخلصات الخميرة الخالية من خلايا الخميرة لها القدرة على إجراء عملية التخمر الكحولى. وفى عملية كهذه بالإمكان العمل على إحداث تراكم لأحد المركبات الوسيطة وذلك باستعمال مثبط للإنزيم الذى يعمل على هذا المركب الوسيط، وبذلك يمكن فصل هذا المركب الوسيط والتعرف عليه. وبإضافة مثبطات إنزيمية أخرى إلى مستخلص الخميرة يحدث تراكم لمركبات وسيطة أخرى. وبهذه الطريقة أمكن فصل والتعرف على المركبات الوسيطة الأحدى عشر فى تحول الجلوكوز إلى الايثانول، كما أمكن أيضا فصل الـ ١١ إنزيم المشتركة فى هذه السلسلة والتعرف عليها.

الطفرات فى الكائنات Mutants of Organisms

من الطرق المهمة فى دراسة مسارات الأيض هو دراسة الطفرات الوراثية فى الكائنات. وفى حالات كهذه لا يتمكن الكائن من بناء إنزيم معين فى صيغته الفعّالة، وإذا لم تكن هذه الطفرات الوراثية مميتة فمن البديهى أن تتراكم المادة التى يعمل عليها الإنزيم ثم تفرز. ومن دراسة العيوب الوراثية فى بعض الإنزيمات والتى تحدث فى الإنسان أمكن التعرف كمثال على بعض خطوات الأيض للأحماض الأمينية. إن الطفرات الوراثية فى الإنسان نادرة الحدوث ولذلك فإنها لا تمثل طريقة بحث منطقية، مع ذلك فإنه بالإمكان

إنتاج طفرات الأيض الوراثية فى الكائنات المجهرية بواسطة العوامل المطفرة مثل بعض الكيماويات والمعاملة بالأشعة السينية. دعنا نوضح ذلك بأحد الأمثل التجريبية.

تستطيع الخلايا الطبيعية لفطر Neurospra Crassa (فطر عفن المخابز) من النمو فى وسط بسيط يحتوى على الجلوكوز كمصدر وحيد للكربون والأمونيا كمصدر وحيد للنتروجين. وفى حالة معاملة جراثيم الفطر المذكور بالأشعة السينية تنشأ بعض الخلايا الطافرة التى لا تستطيع النمو على الوسط البسيط بل يجب إضافة الأرجنين إلى وسط النمو. ويعزى ذلك إلى حدوث خلل جيني لأحد الإنزيمات الضرورية لبناء الأرجنين من الأمونيا، وعليه فإن جميع البروتينات التى يصنعها الفطر تكون خاليه من الأرجنين وبذلك لا يتمكن الفطر من النمو. ويمكن التغلب على هذا الخلل بإضافة الأرجنين إلى وسط النمو. ويوجد هنالك اختلافات فى الطفرات المختلفة بالنسبة لحدوث نفس الخلل. ففى أحد أنواع الطفرات يتأثر إنزيم معين بينما فى طفرة أخرى يتأثر إنزيم غيره، لكنها تؤدى كلها إلى عدم تمكن الفطر من بناء الأرجنين. ويوضح شكل (١٠ ـ ١١) كيفية تأثر الإنزيمات المختلفة فى سلسلة من التفاعلات المتعاقبة فى الفطر المذكور. ويطلق على الطفرات كالتى سبق ذكرها، أى فى حالة التغلب على أثار الطفرة بإضافة الناتج النهائى (أرجنين) وإعادة نمو الفطر بالطفرات الأوكسوتروفية auxotrophic mutants وتستخدم هذه الطفرات غير القادرة على بناء الأرجنين فى التعرف على المركبات الوسيطة فى سلسلة التفاعلات الإنزيمية المؤدية إلى بناء الأرجنين.



شكل ١٠ ـ ١١

الطفرات الأوكسوتروفيه للفطر Neurospora Crassa مع خلل فى الإنزيمات (المؤشر عليهم بالأسهم) فى مواضع مختلفة فى مسار بناء الأرجنين Arginine. الطفره I لديها خلل فى E_4 والطفره II لديها خلل فى E_3 والطفره III لديها خلل فى E_2.

طريقة تتبع النظائر المشعة Isotopic Tracers Method

تستخدم النظائر المشعة لبعض العناصر لتعليم (label) أحد المركبات الوسيطة فى مسار الأيض. ومن الناحية الكيميائية لا يوجد فرق بين الجزئ المحتوى على النظير المشع ومثيله الجزئ المحتوى على النظير الطبيعى، ولكن بالإمكان الكشف عليه وقياسه خلال نشاطه الإشعاعى. فمثلا يمكن تحضير حمض الأسيتيك بحيث تكون ذرات الكربون فيه مشبعة بالنظير المشع ^{14}C . وعند إعطاء حمض الأسيتيك إلى أحد الحيوانات بخلطه مع الغذاء يمكننا تتبع أثره فى الجسم. فمثلا CO_2 الناتج من تنفس الحيوان يحتوى على ^{14}C والذى يشير إلى أن بعض الأسيتات تأكسدت خلال عملية التنفس إلى CO_2. بالإضافة إلى ذلك لو تم فصل حمض البالمتيك من كبد هذه الحيوانات لوجدناه أيضا يحتوى على ^{14}C مما يدل على أن حمض الاسيتيك يشكل أحد الوحدات الأولية فى بناء حمض البالمتيك. وتستخدم النظائر المشعة أيضا فى تقدير معدّل عمليات الأيض فى الكائن الحى. ومن أهم الإكتشافات التى تمت معرفتها بمساعدة النظائر المشعة أن مكونات الخلايا والأنسجة من الجزيئات الكبيرة لا تبقى على حالتها بل تدخل فى تحول أيضى metabolic turnover بصورة مستمرة، أى أن هذه المكونات توجد فى حالة حركية مستمرة dynamic steady state، وهذا يعنى أن سرعة بناء هذه الجزيئات يكون مساوى تماما لسرعة تحللها. مثال ذلك أن قياسات النظائر المشعة قد أوضحت أن نصف فترة حياة بروتينات كبد الفأر تقدر بخمسة إلى ستة أيام.

المراجــع

Atkinson, D. E. : Cellular Energy Metabolism and Its Regulation, Academic Press, 1977.

Boilin,. B. : The Carbon Cycle, Scientific American, vol. 233, no. 3, p 124, (1970).

Cloud, p., and A. Gibor : The Oxygen Cycle, Scientific American vol. 223, no. 3 p. 110, (1970).

Colowick, S. P., and N. O. Kaplan (eds.) : Methods in Enzymology, Academic Press, New York, 1955 -.

Dagley, S., and d. E. Nicholson : Introduction to Metabolic Pathways, Wiley, New York, 1970.

Delwiche, C. C : The Nitrogen cycle, Scientific American, vol. 223, no. 3, P. 136, (1970).

Frutin, J. S. : Molecules and Life, Wiley - Interscience, 1972.

Lehninger, A. L. : Principles of Biochemistry, Worth, New York, 1983.

Penman, H. L. : The Water Cycle, Scientific American, vol. 223, no. 3, P. 98 (1970).

Roodyn, d. B. (ed) : Subcellular Biochemistry, vols. I-VII, Plenum, New York, 1972 - 1980.

Stanier, R. Y., M. Doudoroff, and E. A. Adelberg : The Microbial Worlds, 4 th ed., Prentice - Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1967.

تمارين

١ ـ فى عام ١٩٥٥ قام الباحث R. B. Roberts ومساعده بتنمية بكتريا القولون على وسط يحتوى على جلوكوز معلم بنظير الكربون ١٤ (^{14}C) فى جميع ذراته. وقد أدى ذلك إلى إدماج ^{14}C فى جميع الأحماض الأمينية. وعندما قاموا بتنمية بكتريا القولون على وسط يحتوى على الجلوكوز المعلم وهستيدين غير معلم (يحتوى على ^{14}C فقط) كمصدر للكربون وجد أن ^{14}C يندمج فى كل الأحماض الأمينية ما عدا الهستيدين. لماذا ظهر ^{14}C فى الهستيدين عند غياب الهستيدين غير معلم فى الوسط الغذائى؟. لماذا منع وجود الهستيدين غير المعلم فى الوسط الغذائى تكوين الهستيدين المعلم؟. ما هى ميكانيكية التنظيم المحتملة فى هذه الحالة؟

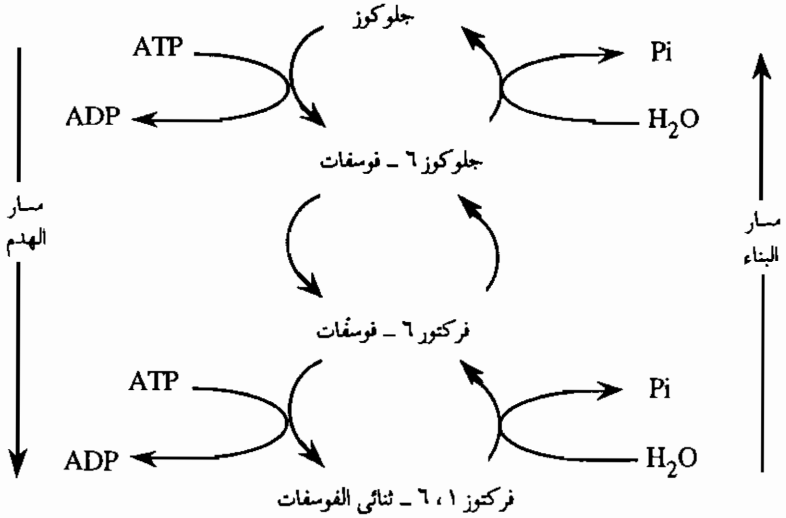
٢ ـ يمكن لبكتريا القولون النمو على وسط بسيط يحتوى على سكر لاكتوز كمصدر وحيد للكربون. تحليل اللاكتوز إلى جالاكتوز وجلوكوز بواسطة إنزيم بيتا ـ جالاكتوسيداز β - galactosidase يكون ضرورياً لأيض اللاكتوز وبقاء البكتريا. عند تنمية بكتريا القولون على اللاكتوز فإن كل خليةبكتريا تحتوى على عدة آلاف من جزيئات إنزيم بيتا جلاكتور سيديز. من ناحية أخرى إذا أنميت بكتريا القولون على وسط يحتوى على جلوكوز أو جليسرول كمصدر وحيد للكربون فإن كل خلية تحتوى فقط على خمسة إلى عشرة جزيئات من إنزيم بيتا جالاكتوز سيديز.

أ ـ كيف يتم تنظيم أيض اللاكتور ـ إشرح ذلك؟

ب ـ إذا تغير الوسط الغذائى من لاكتور إلى جليسرول، لماذا ينخفض مستوى إنزيم بيتا جالاكتوسيديز؟ لماذا لم يظل مستوى الإنزيم ثابت؟

جـ ـ عندما يحتوى الوسط الغذائى على ميثايل بيتا ـ جالاكتوسيد methyl β - galactoside كمصدر وحيد للكربون تنمو الخلايا أيضا بمعدل سريع وتحتوى على آلاف من جزيئات بيتا ـ جالاكتوسيديز. ولكن عندما يكون ميثايل الفا ـ جالاكتوسيد methyl α - galactoide هو مصدر الكربون الوحيد فإن الخلايا تنمو ببطئ شديد وتحتوى على كمية صغيرة من إنزيم بيتا جالاكتوسيديز. فسر ذلك ؟

٣ ـ التحول الانعكاس بين الجلوكوز وفركتوز ١ ، ٦ ـ ثنائى الفوسفات والذى يمثل جزء مهم فى أيض الكربوهيدرات موضح اسفل. إن تفكك الجلوكوز يمثل مسار ـ الهدم بينما تكوين الجلوكوز من فركتوز ١ ، ٦ ـ ثنائى الفوسفات يمثل مسار البناء. كلا المسارين تستخدم نفس الوحدات الوسيطة من الهكسوزات أحادية الفوسفات. وبالرغم من أن هذين المسارين متشابهين بدرجة كبيرة فإن هناك اختلافات محددة بينهم.



أ ـ اكتب المعادلة الكيميائية المضبوطة لكل خطوة فى مسار الهدم. اكتب المعادلة الكلية لهذاالمسار.

ب ـ أعد الجزء (أ) بالنسبة لمسار البناء

جـ ـ ما هي الاختلافات المميزة بين مسار الهدم ومسار البناء. هل مسار البناء يعتبر مسار انعكاسى لمسار الهدم.

د ـ ما الذى يضمن اتجاهية هدم الجلوكوز ـ أى ما الذى يمنع هدم الجلوكوز من السريان فى الاتجاه العكسى؟

هـ ـ هل من الممكن أن يحفز التحول الداخلى بين الجلوكوز والجلولوز ٦ ـ فوسفات نفس الإنزيم ـ اشرح ذلك.

و ـ هل من الممكن أن يحفز تحول جلوكوز ٦ ـ فوسفات إلى فركتوز ٦ ـ فوسفات والعكس فى مسار الهدم والبناء نفس الإنزيم؟ اشرح ذلك.

٤ ـ أحد طفرات بكتريا القولون (١) تحتاج إلى اثنين من الأحماض الأمينية B و C لنموها، وطفرة أخرى (٢) تحتاج إلى الحمض الأمينى B. اثنين من الطفرات الأخرى (٣) و (٤) تحتاج إلى الحمض C. الطفرة (٣) يحدث فيها تراكم للمركب الوسيط D والذى يدعم نمو الطفرة (٤) ولكن لا يدعم نمو الطفرة (١) أو الطفرة (٢). الطفرة (٤) يحدث فيها تراكم للمركب الوسيط A والذى بمفرده يدعم نمو الطفرة (١).

أ ـ ارسم مخطط لمسار البناء الذى يوضح العلاقة بين المركبات A ، B ، C و D مع ذكر الخطوة التى يحدث فيها التثبيط فى كل طفرة.

ب ـ أى خطوة يحدث فيها تثبيط بالمركب C.

الإنحلال السكرى

Glycolysis

سوف نبدأ دراستنا لموضوع توليد الطاقة البيوكيميائية بالانحلال السُكرِى glycolysis، وهو مسار عام لتفكك الجلوكوز فى معظم الكائنات الحية. والإنحلال السُكَّرِى هو العملية التى يتفكك خلالها جزئ الجلوكوز بسلسلة من التفاعلات الإنزيمية إلى البيروفات مع إستخدام الطاقة الحرة الناتجة من هذا التحول فى تكوين ATP. يمثل الجلوكوز جزئ الوقود المباشر لمعظم الكائنات والذى يتكون فى النباتات بعملية البناء الضوئى بينما تتحصل عليه كائنات التغذية الكيميائية أساساً من المصادر النباتية. يدخل فى مسار الإنحلال السُكَّرِى أيض السكريات الأحادية الأخرى والسكريات الثنائية وعديدات السكر على إفتراض إمكان تحوُّل هذه المواد إلى جلوكوز أو المركبات الأخرى فى سلسلة الإنحلال السُكَّرِى. ولهذا فإن الانحلال السُكَّرِى وهو أحد مسارات الأيض المركزية يمثل مسار عام لتفكك الكربوهيدرات. وفى هذا الفصل سنقوم بدراسة

Glycolysis كلمة لاتينية من مقطعين glyco وتعنى سكر و lysis وتعنى إنحلال وبذلك فإن التعريف الإجمالى لكلمة glycolysis هو الإنحلال السُكرِى

تفاعلات مسار الإنحلال السُّكَّرى، واستخدام الطاقة الحرة المتولدة من هذا المسار فى تكوين ATP، وكذلك دخول المواد الكربوهيدراتية المختلفة فى هذا المسار.

الإنحلال السُّكَّرى مسار أيض مركزى فى معظم الكائنات

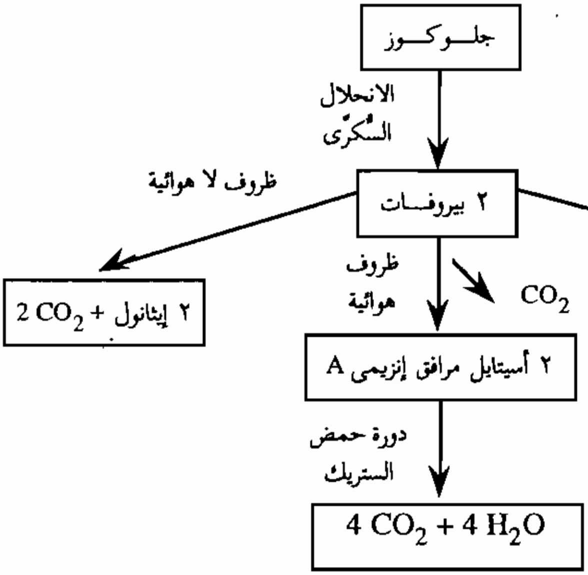
تفكك الجلوكوز إلى بيروفات بالإنحلال السُّكَّرى، يُمثل أحد مسارات الأيض المركزية ليس فقط فى الحيوانات والنباتات ولكن أيضا فى عدد كبير من الكائنات المجهرية. وبالرغم من التشابه فى تفاعلات الإنحلال السُّكَّرى فى الكائنات المختلفة وفى أنواع الخلايا المختلفة، فإن المسار الذى تأخذه البيروفات المتكونة من الإنحلال السُّكَّرى تختلف بين الكائنات بل وبين الأنسجة المختلفة فى الكائن الواحد.

تُوجد ثلاثة ممرات أيض مختلفة تدخل فيها البيروفات بعد تكوينها من الإنحلال السُّكَّرى (شكل ١١ ـ ١). ففى الكائنات الهوائية يُمثل الإنحلال السُّكَّرى المرحلة الأولى فى التفكك الهوائى للجلوكوز إلى ثانى أكسيد الكربون والماء، فالبيروفات الناتجة من الإنحلال السُّكَّرى تتأكسد إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A بفقد مجموعة الكربوكسيل فى صورة CO_2، يتم بعد ذلك أكسدة مجموعة الأسيتايل إلى CO_2 فى دوره حمض الستريك. وهذا المسار للبيروفات يتم فى الخلايا الهوائية فى الحيوانات والنباتات.

المسار الثانى للبيروفات هو إختزالها إلى لاكتات تحت الظروف اللاهوائية فى العضلات الهيكلية وفى بعض الكائنات المجهرية اللاهوائية التى تقوم بالتخمر اللاكتيكى. وتتحول البيروفات تحت الظروف اللاهوائية أيضا إلى الإيثانول و CO_2 بواسطة عدد من الكائنات المجهرية مثل الخميرة، وهذا التحول يُعرف بالتخمر الكحولى. والتخمر هو إصطلاح عام يُطلق على التفكك اللاهوائى للجلوكوز أو المركبات العضوية الأخرى إلى نواتج مختلفة (مميزة لكل كائن) وذلك بغرض الحصول على الطاقة فى صورة ATP.

الإنحلال السُّكَّرى يتألف من مرحلتين ويحتوى على عشر تفاعلات إنزيمية

تحول الجلوكوز إلى البيروفات فى مسار الانحلال السُّكَّرى يتم بواسطة عشر خطوات تفاعل إنزيمية (شكل ١١ ـ ٢). وهذه التفاعلات تتضمن نقل مجموعة الفوسفات

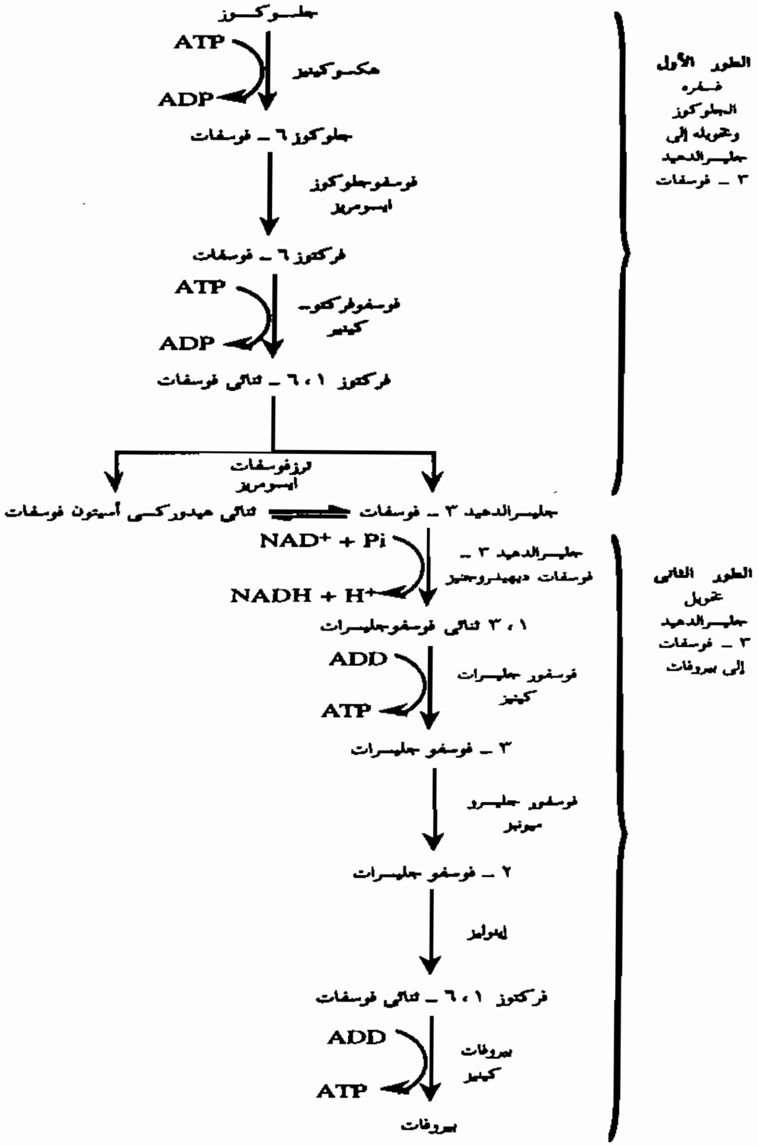


شكل ١١ ـ ١

مسارات الأيض المختلفة للبيروفات الناتجة من الانحلال السُّكّرِى

من ATP إلى المركبات الوسيط فى الانحلال السُّكّرِى، ونقل مجموعة الفوسفات من موضع إلى آخر فى نفس الجزئ، وتحويل مُتشكّل إلى آخر، وتفكيك الرابطة بين ذرتين كربون. وكل المركبات الوسيطة فى الإنحلال السُّكّرِى بين الجلوكوز والبيروفات هى مشتقات فوسفاتية، ويبدو أن مجموعة الفوسفات لها ثلاثة وظائف أساسية هى: (١) تكون مجموعة الفوسفات متأيّنة عند الرقم الهيدروجينى السائد فى الخلايا لذلك فهى تمنح المركبات الوسيطة شحنة سالبة التى تمنع تسرُّب هذه المركبات من الخلية لأن الغشاء الخلوى عادة غير منفذ للمركبات التى تحمل شحنة كهربائية (٢) تعمل مجموعات الفوسفات كمجموعات إرتباط أو تعرُّف فى عملية تكوين متراكب الإنزيم مع هذه المركبات (٣) ولكن يعتقد أن أُهم وظائف مجموعة الفوسفات يرجع إلى دورها فى حفظ الطاقة حيث تنتقل مجموعات الفوسفات من المركبات الوسيطة فى بعض خطوات المسار إلى ADP ليتحول إلى ATP.

تُمثل التفاعلات الخمسة الأُولى فى مسار الانحلال السُكّرِى الطور التحضيرى (شكل ١١ ـ ٢). وتبدأ هذه المرحلة بفسفرة الجلوكوز وتحوله إلى جلوكوز ٦ـ



شكل ١١ ـ ٢

مسار الإنحلال السكرّى

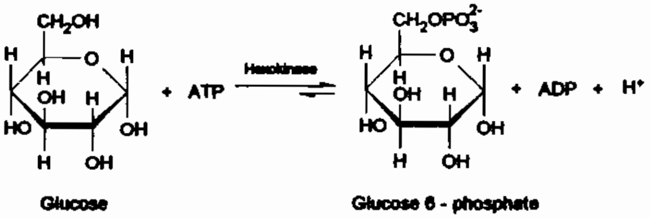
فوسفات الذى يتحول فى التفاعل التالى إلى فركتوز ٦ ـ فوسفات، ثم يتحول فركتوز ٦ـ فوسفات بتفاعل فسفرة ثانى إلى فركتوز ١ ، ٦ ـ ثنائى الفوسفات. هذا السكر ثنائى الفوسفات النشط ينشطر من النصف ويتحول كمياً إلى جزيئين من جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات. وبعض السُّكريات السداسية الأخرى خاصة D - فركتــوز و D - جالاكتــوز و D - مانوز يمكن أن تدخل الطور التحضيرى بعد فسفرتها. ويظهر من ذلك أن الطور التحضيرى يعمل على تجميع السكريات السداسية المختلفة وتحويلها إلى جزيئين من جليسرالدهيد ٣ ـ فوسفات.

المرحلة الثانية وهى مرحلة حفظ الطاقة تشمل تحويل جزيئان جليسرالدهيد ٣ ـ فوسفات إلى جزيئين من البيروفات بواسطة الإنزيمات الخمسة الأخرى. ويزدوج مع هذا التحوُّل فسفرة أربع جزيئات ADP وتحويلها إلى ATP. وبالرغم من توليد أربع جزيئات ATP فى المرحلة الثانية، فإن الناتج الصافى للإنحلال السُّكَّرِى هو جزيئين ATP، وذلك لاستهلاك جزيئين ATP فى فسفرة السكريات السداسية فى المرحلة الأولى.

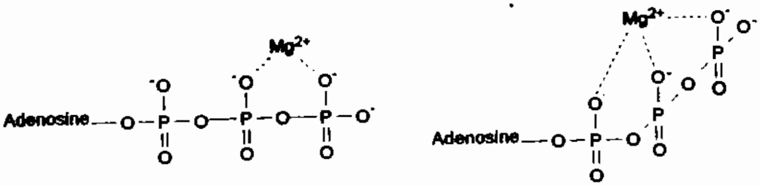
الطور الأول للإنحلال السُّكَّرِى: تحوُّل الجلوكوز إلى حزيئين جليسرالدهيد ٣ ـ فوسفات

سوف نبدأ الآن دراسة تفاعلات الإنحلال السُّكَّرِى التى تتم فى سيتوسول الخلية. تشمل المرحلة الأولى فى الإنحلال السُّكَّرِى تحول الجلوكوز إلى جزيئين جليسر الدهيد ٣ ـ فوسفات فى خمسة خطوات : فسفرة، تشكُّل، فسفرة ثانية، إنشطار، ثم تشكُّل. والهدف من هذه التفاعلات الخمسة هو تكوين مركب ذو ثلاثة ذرات كربون يمكن أن تستخلص منه الطاقة الحرة فى المرحلة الثانية.

يدخل الجلوكوز معظم الخلايا بواسطة حاملات خاصة أو بواسطة نظام نقل نشط، والجلوكوز داخل الخلايا له مسار واحد وهو الفسفرة بواسطة ATP ليتحوَّل إلى جلوكوز ٦ـ فوسفات. وتتم عملية الفسفرة بنقل مجموعة الفوسفات الطرفية من ATP إلى ذرة الكربون السادسة فى الجلوكوز تحت حفز إنزيم هكسوكينيز hexokinase الذى يوجد فى معظم الحيوانات والنباتات والكائنات المجهرية.



ويعتبر نقل مجموعة الفوسفات من التفاعلات الأساسية فى الأنظمة الحية، وتُعرف الإنزيمات التى تقوم بنقل مجموعة الفوسفات من ATP إلى جزئ مستقبل بالكينيز Kinase، هكسوكينيز إذن هو الإنزيم الذى يقوم بنقل مجموعة الفوسفات من ATP إلى السكريات السداسية الكربون ليس فقط D - جلوكوز ولكن أيضا D - فركتوز و D - مانوز. ويحتاج إنزيم هكسوكينيز مثل إنزيمات الكينيز الأخرى إلى Mg^{2+} (أو أى أيون ثنائى مثل Mn^{2+}) لنشاطه. وظيفة Mg^{2+} هو تكوين متراكب مع ATP (شكل ١١ ـ ٣) الذى يحفز نقل مجموعة الفوسفات من ATP.

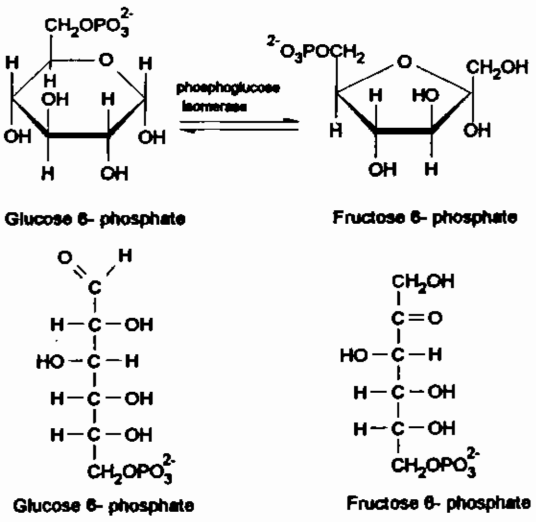


شكل ١١ ـ ٣

نسق إرتباط Mg^{2+} مع ATP

فى الخطوة التالية يتحول جلوكوز ٦ـ فوسفات (سكرالدهيدى) إلى المتشكّل البنائى المقابل فركتوز ٦ـ فوسفات (سكركيتونى) بواسطة إنزيم فوسفو جلوكوز أيسومريز Phosphoglucose isomerase، والتعبير بالصورة المفتوحة لهذين السكرين (شكل ١١ ـ ٤) توضح جوهر هذا التفاعل.

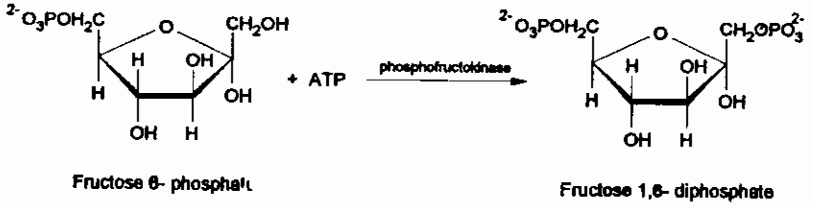
تشمل الخطوة الثالثة تفاعل فسفرة ثانى حيث يتحول فركتوز ٦ـ فوسفات إلى فركتوز ١،٦ـ ثنائى الفوسفات بواسطة ATP. يحفز هذا التفاعل إنزيم فوسفو ـ فركتوكينيز phosphofructokinase، وهو إنزيم غير وضعى يخضع نشاطه للتنظيم بواسطة ATP وبعض مركبات الأيض الوسيطة الأخرى. تفاعلات المرحلة التحضرية



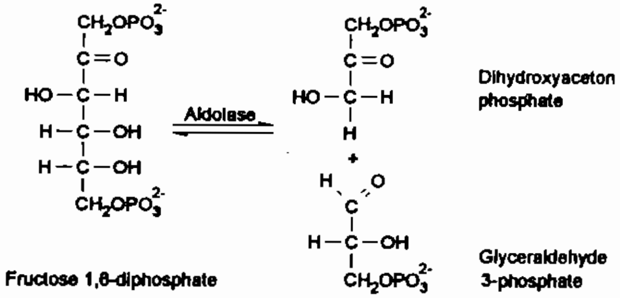
شكل ١١ ـ ٤

التعبير بالصورة المفتوحة والحلقية لسكر جلوكوز ٦ ـ فوسفات وفركتوز ٦ ـ فوسفت

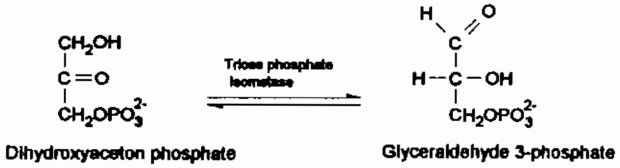
الباقية تشمل إنشطار فركتوز ١ ,٦ ثنائى الفوسفات وتحوله كمياً إلى جليسر الدهيد ٣ـ فوسفات بإثنين من التفاعلات الإنزيمية. فى التفاعل الأولى يقوم إنزيم ألدوليز aldolase بتفكك فركتوز ١ ,٦ ثنائى الفوسفات من النصف إلى مركبين كل منهما يتكون هيكله الكربونى من ثلاثة ذرات كربون هما جليسر الدهيد ٣ـ فوسفات وثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات.



وجليسرالدهيد ٣ـ فوسفات هو الجزئ الذى يستمر فى مسار الإنحلال السُكّرى، مع ذلك فإن ثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات يمكن أن يتحوّل إلى جليسرالدهيد ٣ـ



فوسفات بتفاعل يُحفز بإنزيم تريوزفوسفات أيسومريز triose phosphate isomerase. وثابت الاتزان لهذا التفاعل يساوى ٠٤٥و ، ومعنى ذلك أنه عند الاتزان يكون حوالى ٩٦٪ من السكريات الثلاثية فى صورة ثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات و ٤٪ جليسرالدهيد ٣ ـ فوسفات. إلا أن التفاعل يسير بسهولة من ثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات إلى جليسرالدهيد ٣ ـ فوسفات نظرا لإزالة المركب الأخير بتفاعلات الانحلال السُكَّرى التالية.



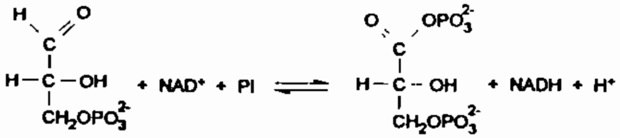
وعلى ذلك فإنه يتكون جزيئين جليسرالدهيد ٣ ـ فوسفات من فركتوز ١ ، ٦ـ ثنائى الفوسفات تحت التأثير المتتابع لإنزيمى ألدوليز وتريوز فوسفات أيسومريز.

المرحلة الثانية للإنحلال السُكَّرى: حفظ الطاقة

تؤدى التفاعلات الخمسة فى المرحلة الأولى إلى تحوُّل جزئ جلوكوز إلى جزيئين جليسر الدهيد ٣ ـ فوسفات. وهذه التفاعلات لم تؤدى إلى إنتاج طاقة، بل العكس فقد أُستهلك جزيئان ATP فى هذه التفاعلات. سوف نبدأ الآن تفاعلات المرحلة الثانية التى يتم فيها استخلاص بعض الطاقة من جليسرالدهيد ٣ ـ فوسفات أثناء تحوله إلى البيروفات.

التفاعل الأول فى هذه السلسلة يشمل تحول جليسر الدهيد ٣ـ فوسفات إلى ١ ، ٣

ـ ثنائى فوسفو جليسرات بواسطة إنزيم جليسر الدهيد ٣ـ فوسفات ديهيدروجينيز Gly-Ceraldehyde 3 - phosphate dehydrogerase.



Glyceroldehyde 3-phosphate   1,3- Diphosphoglycerate

يتكون فى هذا التفاعل مركب فوسفاتى غنى بالطاقة، حيث تتحول مجموعة الألدهيد فى جليسر الدهيد ٣ ـ فوسفات إلى أسايل فوسفات وهى مجموعة غنية بالطاقة حيث يبلغ التغير القياس فى الطاقة الحرة لهذه المجموعة بحوالى ـ ١١,٨ كيلو سعر/ مول. وتشتق الطاقة اللازمة لتكوين مجموعة الأسايل فوسفات من أكسدة مجموعة الألدهيد.

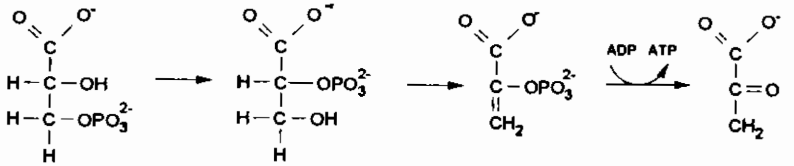
تكوين جزئ ATP من ١ ، ٣ ـ ثنائى فوسفو جليسرات

فى الخطوة التالية من الإنحلال السُكّرى يقوم إنزيم فوسفو جليسرات كينيز Phospho-glycerate Kinase بنقل مجموعة الفوسفات المرتبطة بمجموعة الأسايل فى ١ ، ٣ ـ ثنائى فوسفو جليسرات إلى ADP. ينتج هذا التفاعل ATP و ٣ ـ فوسفو جليسرات، ويعتبر هذا هو التفاعل الأول المنتج لـ ATP فى سلسلة الإنحلال السُكّرى .

1,3-Diphosphoglycerate   3-Phosphoglycerate

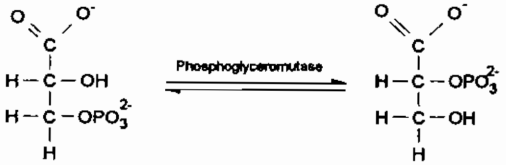
تكوين البيروفات وتوليد جزئ ثانى من ATP

تقوم التفاعلات الثلاثة الباقية فى سلسلة الإنحلال السُكّرى بتحول ٣ـ فوسفو جليسرات إلى البيروفات مع توليد جزئ ثان من ATP.



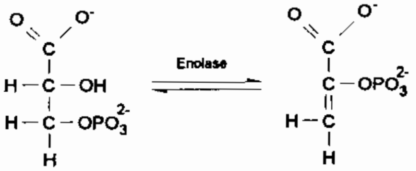
3- Phosphoglycerate   2- Phosphoglycerate   Phosphoenol-pyruvate   pyruvate

أولى هذه التفاعلات يشمل تحوّل ٣ ـ فوسفو جليسرات إلى ٢ ـ فوسفو جليسرات بتحوير داخلى فى الجزئ. ويحفز هذا التفاعل إنزيم فوسفو جليسروميوتيز Phosphoglycero mutase. وبصورة عامة تقوم إنزيمات الميوتيز mutase بنقل مجموعة كيميائية من موضع إلى موضع آخر من نفس الجزئ.



3- Phosphoglycerate   2- Phosphoglycerate

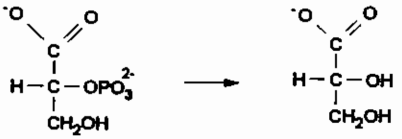
فى الخطوة التالية يتكون إينول بإزالة جزئ ماء من ٢ـ فوسفو جليسرات. يحفز هذا التفاعل إنزيم إينوليز enolase الذى يشجع الإزالة العكسية لجزئ ماء من ٢ـ فوسفو جليسرات ليتحول إلى فوسفو إينول بيروفات.

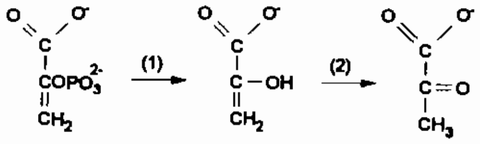


2- Phosphoglycerate   Phosphoenol-pyruvate

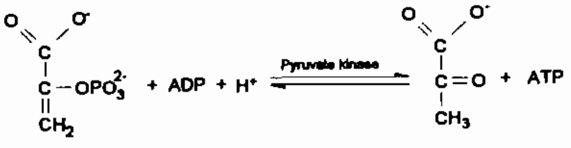
بالرغم من أن التغير فى الطاقة الحرة القياسية لهذا التفاعل صغيرة (+٤٤, كيلو سعر/ مول) ـ أى أن ٢ـ فوسفو جليسرات وفوسفو إينول بيروفات يحتويان تقريبا على نفس الكمية الكلية من الطاقة ـ فهناك فرق كبير فى الطاقة الحرة لتحلل مجموعة

الفوسفات فى ٢ـ فوسفو جليسرات (ـ٤,٢ كيلو سعر/ مول) وفى فوسفو إينول بيروفات (ـ ١٤,٨ كيلو سعر/ مول). ويرجع هذا الإختلاف إلى إعادة توزيع الطاقة (التوزيع الإلكترونى) فى فوسفو إينول بيروفات والذى يؤدى إلى انخفاض كبير فى الطاقة الحرة عند تحلله. فتحلل فوسفو إينول بيروفات لا يقف عند حد تكوين الإينول، ولكن يتحول الإينول تلقائيا إلى الكيتون وهو البيروفات، وتحول الإينول إلى البيروفات يكون مصحوبا بتغير كبير فى $\Delta G^{o'}$ (ـ١٠ كيلو سعر/ مول).





فى التفاعل الأخير للإنحلال السُكّرى تتكون البيروفات من فوسفو إينول بيروفات مع انتاج جزئ ATP. ويحفز نقل مجموعة الفوسفات من فوسفو إينول بيروفات إلى ADP إنزيم بيروفات كينيز Pyruvate Kinase.



ناتج الطاقة الكلى لتحول الجلوكوز إلى بيروفات

يمكننا الان كتابة المعادلة الإجمالية لتحوُّل الجلوكوز إلى بيروفات

$$\text{Glucose} + 2\,P_i + 2\,\text{ADP} + 2\,\text{NAD}^+ \longrightarrow$$

$$2\,\text{Pyrurate} + 2\,\text{ATP} + 2\,\text{NADH} + 2\,H^+ + 2H_2O$$

وتوضح المعادلة ان الناتج الصافى لتحول جزئ جلوكوز إلى ٢ جزئ بيروفات هو توليد ٢ جزئ ATP و ٢ جزئ NADH. ويوضح جدول (١١ـ ١) ملخص لتفاعلات الإنحلال السُكَّرى. وسوف نرى فى فصل ١٣ أن جزيئات NADH الناتجة من الإنحلال السُكَّرى يُعاد اكسدتها تحت الظروف الهوائية بنقل الكتروناتها إلى سلسلة نقل الالكترونات التى توجد فى ميتوكوندريا الخلايا مميزة النوى، وهذه الالكترونات تُستقبل فى النهاية بواسطة الأُكسجين الذى يُختزل إلى الماء.

$$2\,NADH + 2\,H^+ + O_2 \longrightarrow 2\,NAD^+ + 2\,H_2O$$

فوسفو فركتوكينيز هو الإنزيم الرئيسى فى تنظيم مسار الإنحلال السُكَّرى

مسار الإنحلال السُكَّرى له دور مزدوج، وهو توليد جزيئات ATP اللازمة للأنشطة المختلفة وإمداد الأنظمة الحية ببعض الوحدات البنائية اللازمة لعمليات البناء. فمثلا يمكن أن يتحول ثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات إلى جليسرول فوسفات الذى يُستخدم فى ابتناء ثلاثى أسايل جليسرول أو الدهون الطبيعية. يتحوَّل أيضا ٣ـ فوسفو جليسرات فى كل من الخلايا النباتية والحيوانية إلى الحمض الأمينى سيرين الذى يمكن أن يتحوَّل بدوره إلى الأحماض الأمينية جليسين وسستْئين. وعلى ذلك فإن معدَّل تحوُّل الجلوكوز إلى البيروفات يُنظَّم لمواجهة إحتياجات الخلية من الطاقة والوحدات البنائية. وفى أى مسار أيضى تمثل الإنزيمات التى تحفز التفاعلات غير الإنعكاسية مواضع التحكم فى هذا المسار. ففى الإنحلال السُكَّرى يلاحظ أن التفاعلات التى تُحفز بإنزيمات هكسوكينيز وفوسفو فركتوكينيز وبيروفات كينيز هى تفاعلات غير إنعكاسية (جدول ١١ ـ ١)، وهى لذلك تُمثل مواضع التحكم والتنظيم فى مسار الإنحلال السُكَّرى.

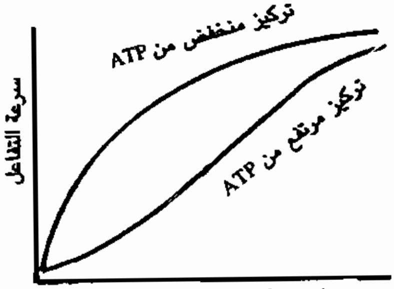
يُمثِّل إنزيم فوسفو فركتوكينيز أهم عناصر التنظيم فى الإنحلال السُكَّرى. فَيُثبِّط هذا الإنزيم بالتركيز المرتفع من ATP، الذى يؤدى إلى خفض ميل الإنزيم للفركتوز ٦ـ فوسفات، فالتركيز المرتفع من ATP يُحوِّل منحنى الارتباط الهزلولى (القطع الزائد) hy-perbolic للفركتوز ٦ـ فوسفات إلى منحنى اسِّى sigmoid (شكل ١١ـ ٥). وهذا التأثير غير الوضعى يحدث نتيجة لارتباط ATP بمركز تنظيمى على سطح الإنزيم الذى

جدول ١١ ـ ١

تفاعلات الإنحلال السُّكّرِى

الخطوة	التفاعل	الإنزيم	ΔG°'	ΔG
١	جلوكوز + ATP ⟵ جلوكوز ٦ـ فوسفات + ADP + H^+	هكسوكينيز	ـ ٠ر٤	ـ ٠ر٨
٢	جلوكوز ٦ـ فوسفات ⇌ فركتوز ٦ـ فوسفات	فوسفو جلوكوز أيسومريز	+ ٤ر٠	ـ ٦ر٠
٣	فركتوز ٦ـ فوسفات + ATP ⟵ فركتوز١ ، ٦ـ ثنائى الفوسفات + ADP + H^+	فوسفو فركتوكينيز	ـ ٤ر٣	ـ ٣ر٥
٤	فركتوز ١ ، ٦ـ ثنائى الفوسفات ⇌ ثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات + جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات	ألدوليز	+ ٧ر٥	ـ ٣ر
٥	ثنائى هيدروكسى اسيتون فوسفات ⇌ جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات	تديوز فوسفات أيسومريز	+ ٨ر١	+ ٦ر
٦	جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات + Pi + NAD^+ ⇌ ١ ، ٣ـ ثنائى فوسفوجليسرات + NADH + H^+	جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات ديهيدروجينيز	+ ٥ر١	ـ ٤ر
٧	١ ، ٣ـ ثنائى فوسفو جليسرات + ADP ⇌ ٣ـ فوسفو جليسرات + ATP	فوسفو جليسرات كينيز	ـ ٥ر٤	+ ٣ر
٨	٣ـ فوسفو جليسرات ⇌ ٢ـ فوسفو جليسرات	فوسفو جليسروميوتيز	+ ١ر١	+ ٢ر
٩	٢ـ فوسفو جليسرات ⇌ فوسفو إينول بيروفات + H_2O	اينوليز	+٠ ٤ر	ـ ٨ر
١٠	فوسفو إينول بيروفات + ADP + H^+ ⟵ بيروفات + ATP	بيروفات كينيز	ـ ٥ر٧	ـ ٠ر٤

يختلف عن مركز الحفز. AMP من ناحية أُخرى يُضاد تأثير ATP، وعلى ذلك فإن نشاط الإنزيم يزداد عندما ينخفض مستوى الطاقة فى الخلية. ويخضع أيضا نشاط إنزيم فوسفو فركتوكينيز للتنظيم بمستوى الوحدات البنائية، حيث يثبط الإنزيم بالتركيز المرتفع للسترات. فالتركيز المرتفع من السترات يشير إلى أن الوحدات البنائية سائدة وأنه يجب وقف تفكيك المزيد من جزيئات الجلوكوز. ويمكننا القول إذن أن إنزيم فوسفوفركتوكينيز يكون نشط عند احتياج الخلية لكل من الطاقة والوحدات البنائية.



شكل ١١ ـ ٥
التنظيم غير الو ضعى لإنزيم فوسفو ـ فركتوكينيز. المستوى العالى من ATP يثبط الإنزيم بخفض ميل الإنزيم للفركتوز ٦ ـ فوسفات

تشترك أيضا إنزيمات هكسوكينيز وبيروفات كينيز فى تنظيم معدّل الإنحلال السُكّرى. فيثبّط إنزيم هكسوكينيز بالتركيز المرتفع من جلوكوز ٦ـ فوسفات. من ناحية أخرى يثبّط إنزيم فوسفو إينول بيروفات بواسطة ATP، وبذلك يقف تحول فوسفو إينول بيروفات إلى بيروفات عندما تكون شحنة الطاقة مرتفعة. يثبّط أيضا إنزيم بيروفات كينيز بواسطة أسيتايل مرافق إنزيمى A والأحماض الدهنية طويلة السلسلة. وعلى ذلك عندما تحتوى الخلية على مستوى مرتفع من ATP، أو يكون متوفر لديها جزيئات وقود أخرى لتوليد الطاقة مثل الأحماض الدهنية تثبّط سلسلة الإنحلال السُكّرى عن طريق فوسفو ـ فركتوكينيز أو بيروفات كينيز.

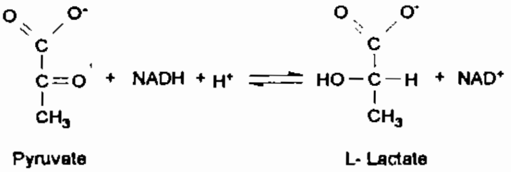
والسؤال المطروح الآن هو لماذا يُمثّل فوسفوفركتوكينيز وليس هكسوكينيز مركز التنظيم الرئيسى فى الإنحلال السُكّرى ؟. تفسير ذلك أن جلوكوز ٦ـ فوسفات ليس

فقط مركب وسيط فى الإنحلال السُّكَّرى ولكنه يمكن أن يتحوَّل أيضا إلى جلايكوجين أو السكريات الخماسية الفوسفاتية لإنتاج NADPH، لذلك يجب أن يكون موضع التنظيم الرئيسى فى الإنحلال السُّكَّرى بعد خطوة تكوين جلوكوز ٦ــ فوسفات.

البيروفات تتحول إلى لاكتات فى العضلات وفى بعض الكائنات المجهرية

تتشابه تفاعلات تحوُّل الجلوكوز إلى بيروفات بمسار الإنحلال السُّكَّرى فى كل الكائنات الحية وفى كل أنواع الخلايا. مع ذلك فإن مسار البيروفات لإنتاج طاقة الأيض يختلف بين الكائنات.

فتتكون اللاكتات عادة من البيروفات فى بعض الكائنات المجهرية ويتم هذا التفاعل أيضاً فى خلايا الكائنات الراقية عندما تكون كمية الاكسجين محدودة مثل ما يحدث فى العضلات أثناء المجهود الفيزيائى المكثف. يحفز إنزيم لاكتات ديهيدروجنيز lactate dehydrogenase إختزال البيروفات إلى لاكتات فى وجود NADH الذى يعمل كعامل إختزال.



المعادلة الإجمالية لتحول الجلوكوز إلى لاكتات هى:

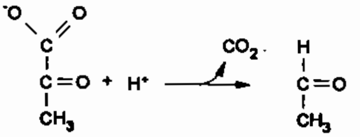
$$\text{Glucose} + 2\ P_i + 2\ \text{ADP} \rightarrow 2\ \text{Lactate} + 2\ \text{ATP} + 2\ H_2O$$

وكما توضح المعادلة فليس هناك أكسدة وإختزال نهائية فى تحول الجلوكوز إلى لاكتات، فجزيئى NADH المتكونين من أكسدة جليسرالدهيد ٣ــ فوسفات تستخدم فى إختزال البيروفات.

البيروفات تتحول إلى إيثانول فى التخمر الكحولى

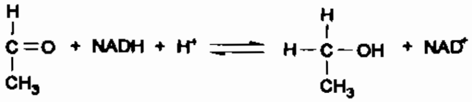
يتكون الإيثانول من البيروفات فى الخميرة وفى بعض الكائنات المجهرية الأخرى. وتشتمل

الخطوة الأولى فى هذا التحول إزالة مجموعة الكربوكسيل من البيروفات وتكوين الأسيتالدهيد.



يحفز هذا التفاعل إنزيم بيروفات ديكربوكسيليز Pyrurate decarboxylase، الذى يحتوى على ثيامين بيروفوسفات كمرافق إنزيمى.

فى الخطوة الثانية يتم إختزال الأسيتالدهيد إلى الإيثانول بواسطة NADH، ويحفز هذا التفاعل إنزيم الكحول ديهيدروجينيز alcohol dehydrogenase.



وتحول الجلوكوز إلى الإيثانول وثانى أكسيد الكربون يعرف بالتخمر الكحولى alcoholic fermentation.

المعادلة الإجمالية لهذا التحول اللاهوائى هى:

$$\text{Glucose} + 2\ \text{ADP} + 2\ \text{P}_i + 2\ \text{H}^+ \rightarrow 2\ \text{Ethanol} + 2\ \text{CO}_2 + 2\ \text{ATP} + 2\ \text{H}_2\text{O}$$

فى هذا التحول يلاحظ أيضا عدم وجود أكسدة وإختزال نهائية، فجزيئات NADH المتكونة من أكسدة جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات تستخدم فى اختزال الأسيتالدهيد إلى الإيثانول.

البيروفات تتحول إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A الذى يتأكسد تحت الظروف الهوائية فى دورة حمض الستريك

تتحرر كمية صغيرة من الطاقة فى عملية تحوُّل الجلوكوز لاهوائيا إلى اللاكتات (أو الايثانول). إلا أنه يمكن إستخلاص كمية كبيرة من الطاقة بتفكك الجلوكوز تحت الظروف الهوائية إلى ثانى أكسيد الكوبون والماء فى دورة كريبس وسلسلة نقل الإلكترونات. ونقطة البداية لمسار الأكسدة الهوائية فى دورة كريبس هو أسيتايل مرافق إنزيمى A الذى يتكون فى الميتوكوندريا بنزع مجموعة الكروبوكسيل بالأكسدة من البيروفات.

$$CH_3 - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} - COO^- + NAD^+ + CoA \rightarrow CH3 - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} - SCoA + CO_2 + NADH$$

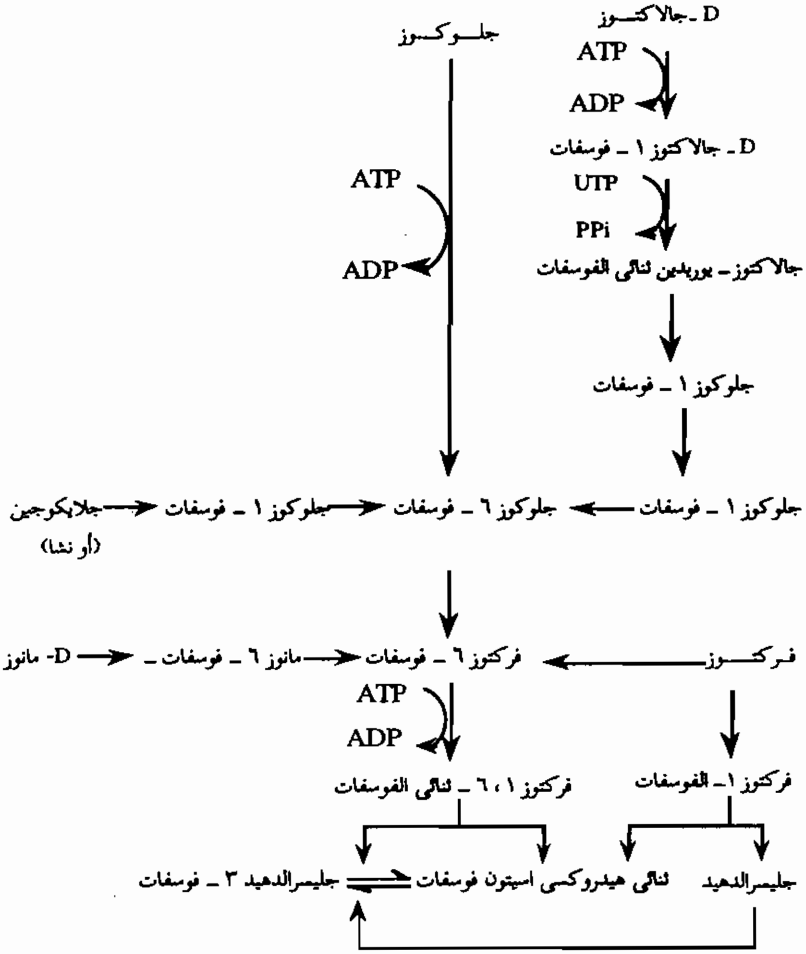
ومجموعة الأسيتات النشطة (فى صورة أسيتايل مرافق إنزيمى A) تدخل دورة حمض الستريك بارتباطها بالاوكسالو أسيتات والتى تتأكسد كلية إلى ثانى أكسيد الكربون والماء. وفى هذه الدورة تتحرر كمية كبيرة من الطاقة المتضمنة فى جزئ الجلوكوز.

دخول المواد الكربوهيدراتية الأخرى فى الإنحلال السُكّرى

بالرغم من أن الجلوكوز يُمثّل المادة المباشرة لمسار الإنحلال السُكّرى، فإن عدداً كبيراً من المواد الكربوهيدراتية الأُخرى تدخل هذا المسار على أساس أن هذه المواد يُمكن أن تتحول إلى الجلوكوز أو المركبات الوسيطة الأخرى فى مسار الانحلال السُكّرى. وأهم هذه المواد هى عديدات السُكر المخزّنة والتى تشمل الجلايكوجين فى الحيوانات والنشا فى النباتات، والسكريات الثنائية مالتوز ولاكتوز وسكروز، والسكريات الأحادية فركتوز ومانوز وجالاكتوز. وفى الأجزاء التالية سنوضح كيفية دخول هذه المواد فى سلسلة الإنحلال السُكّرى (شكل ١١ـ٦).

دخول النشا والجلايكوجين فى الإنحلال السُكّرى

لايوجد الجلوكوز فى الخلايا بكمية كبيرة فى صورة حرة نظرا لتأثيره الواضح على



شكل ١١ - ٦

دخول المواد الكربوهيدراتية المختلفة فى سلسلة الإنحلال السُكَّرِى

إرتفاع الضغط الأسموزى للخلية، ولذلك عندما يكون مرغوب للخلية تجميع وتخزين الجلوكوز للاستخدام فى المستقبل فإنه يتبلمر فى صورة عديد السُكر. هذه العملية تخفض الضغط الأسموزى للجلوكوز بعامل لا يقل عن ألف. فحيث أن كل جزئ عديد السُكر يحتوى على ما يقرب من ألف وحدة جلوكوز، فإن الضغط الأسموزى الناتج عنه يساوى $\frac{١}{١٠٠٠}$ من ذلك الذى ينتج عن نفس عدد وحدات الجلوكوز التى

توجد فى صورة حرة. تشمل عديدات السكر المخزّنة الأساسية النشا فى النباتات والجلايكوجين فى الحيوانات، وكل منهما عبارة عن مُبلمر كبير يتألف من وحدات جلوكوز التى ترتبط ببعضها بالارتباط الجلويكوسيدى α (١← ٤) وكذلك الارتباط α (١ ← ٦) الذى يوجد فى نقط التفرع.

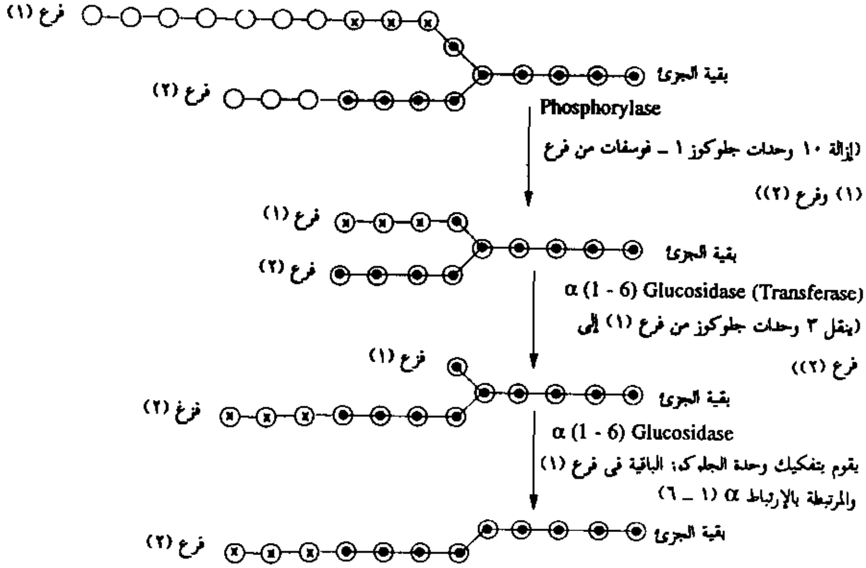
يتم تحريك النشا والجلايكوجين ودخولهما فى سلسلة الإنحلال السُكّرى بواسطة التأثير المتعاقب لثلاثة إنزيمات هى جلايكوجين فوسفوريلز glycogen phosphorylase (أو Starch Phosphorylase) وإنزيم α (١ ـ ٦) جلاكوسيدير α (1 → 6) glucosidase وإنزيم فوسفو جلوكوميوتيز Phosphoglucomutase. يحفز إنزيم الفوسفوريليز تفكيك الروابط α (١ ← ٤) فى الطرف غير المختزل لجزئ النشا أو الجلايكوبجين مع تحرير جزئ جلوكوز ١ـ فوسفات وجزئ نشا أو جلايكوجين يقل بوحدة جلوكوز عن الجزئ الأصلى.

$$(Glucose)_n + P_i \rightarrow (Glucose)_{n-1} + Glucose\ 1\text{-}phosphate$$

$$AG^{o\prime} = + 0.73\ Kcal/mol$$

وتحت الظروف الخلوية حيث يكون تركيز الفوسفات مرتفع نسبيا فإن التفاعل يسير فى إتجاه التفكك. وبالرغم من أن إنزيم الفوسفوريليز يستطيع تفكيك الأمايلوز كلية إلى جلوكوز ١ـ فوسفات، فإنه لا يستطيع تفكيك الروابط α (١←٦) فى نقط التفرع فى الجلايكوجين والأمايلوبكتين، بل يقف تأثيرها أيضا فى تفكيك الروابط α (١←٤) عندما تصل إلى وحدة الجلوكوز الرابعة بعيداً عن نقط التفرُّع، ولذلك فإن ناتج تأثير إنزيمات الفوسفوريليز هو تكوين جلوكوز ١ـ فوسفات ودكسترين محدود. تفكيك الروابط α (١←٦) يتم بواسطة إنزيم α (1→6) glucosidase الذى له نشاط إنزيمى مزدوج أى يقوم بإثنين من التفاعلات. فى التفاعل الأول يقوم الإنزيم بنقل ثلاثة وحدات جلوكوز من الوحدات الأربعة إلى نهاية أحد الأفرع الأخرى (نشاط transfe-rase). ووحدة الجلوكوز الباقية على الفرع الأول والمرتبطة بالإرتباط α (١←٦) تُزال بواسطة النشاط الثانى لإنزيم α (1→6) glucosidase، وبذلك تنتج سلسلة تحتوى على

الارتباط α (١ـ٤) يعمل عليها إنزيم الفوسفوريليز. والنتيجة النهائية لهذه العمليات هو تحوُّل كل من النشا والجلايكوجين إلى جلوكوز ١ـ فوسفات (شكل ١١ـ٧).



شكل ١١ ـ ٧

خطوات تفكك الجلايكوجين

يتحول جلوكوز ١ـ فوسفات الناتج من جزئ النشا أو الجلايكوجين إلى جلوكوز ٦ـ فوسفات تحت حفز إنزيم فوسفوجلوكوميوتيز.

Glucose 1 - phosphate $\rightleftharpoons$ glucose 6-phosphate

$\Delta G^{\circ\prime} = - 1.7$ kcal/mol

تنظيم تحريك المخزون الكربوهيدراتى

تحريك المخزون الكربوهيدراتى لاستخدامه فى إنتاج الطاقة خلال مسار الإنحلال السُكَّرى يشمل فى الخطوة الأولى تفكيك الجلايكوجين (أو النشا) إلى جلوكوز ١ـ فوسفات بواسطة إنزيمات الفوسفوريليز التى تكون تحت تحكُّم تنظيمى فى كل من الحيوان

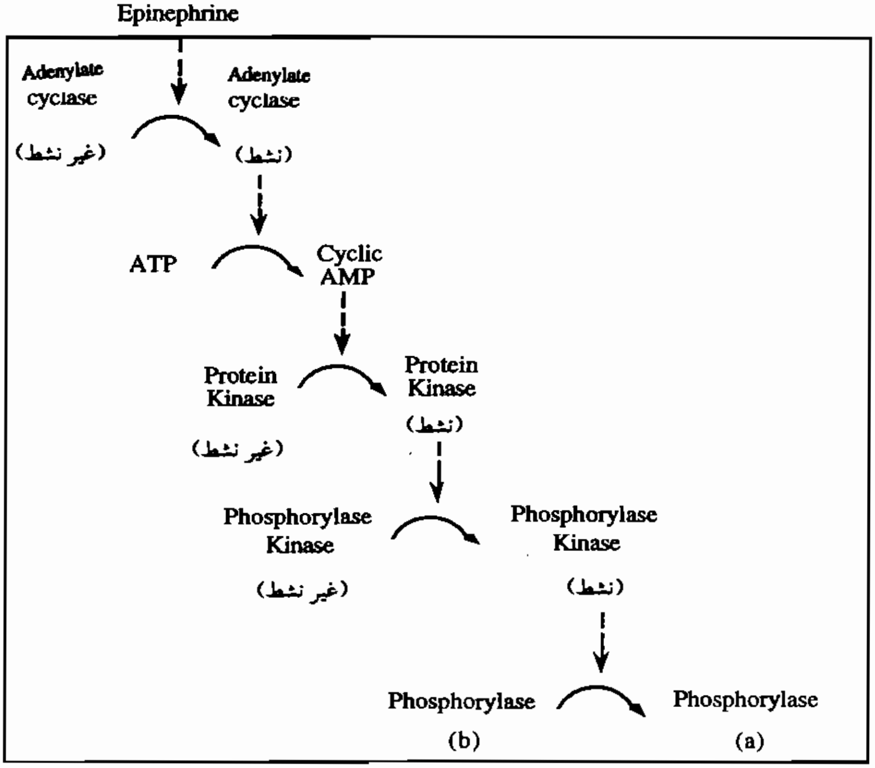
والنبات. ففى العضلات يوجد إنزيم فوسفوريليز فى هيئتين: فوسفوريليز (a) (الصورة النشطة) وفوسفوريليز (b) (الصورة غير النشطة)، وتحوُّل الصورة النشطة إلى الصورة غير النشطة يتم بإزالة مجموعة فوسفات من الصورة النشطة للإنزيم تحت حفز إنزيم Phosphorylase (a) phosphatase. والتحول العكسى للفوسفوريليز (b) إلى الصورة النشطة يتم بإضافة مجموعة فوسفات من ATP إلى فوسفوريليز (b) تحت حفز إنزيم Phosphorylase (b) kinase. وإنزيم Phosphorylase (b) kinase يوجد بدوره فى صورة نشطة وصورة غير نشطة، وعملية التحول من الصورة غير النشطة إلى الصورة النشطة يتم بواسطة Protein kinase. وينشَّط الإنزيم الأخير بواسطة الأدينوزين أحادى الفوسفات الحلقى cAMP وهو الرسالة الثانية لنظام التحكم الهورمونى فى الثدييات. فمستوى cAMP يرتفع بالهورمونات epinephrine و glucagon، والهورمون الأخير سوف يشجع تفكيك الجلايكوجين فى الكبد عند إنخفاض مستوى الجلوكوز فى الدم، بينما الهورمون الأول يشجع أساساً تفكيك الجلايكوجين فى العضلات. وفى كلتا الحالتين فإن هذه الهورمونات تستحث إنزيم adenylcyclase المسئول عن تكوين cAMP من ATP، وبذلك فإن هذه الهورمونات تُنشط تفكيك الجلايكوجين بطريق غير مباشر. ويوضح شكل (١١ـ٨) سلسلة تفاعلات الإستحثاث الهورمونى المشتملة فى تفكيك الجلايكوجين.

دخول المانوز والفركتوز والجالاكتوز فى الإنحلال السُّكّرى

تدخل السكريات السداسية الأخرى مثل مانوز وفركتوز وجالاكتوز أيضا مسار الإنحلال السُّكّرى لإنتاج الطاقة.

مانوز: يوجد فى صورة حرة فى ثمار العنب أو ينتج من إنحلال عديد السُّكر، ويمكن أن يتحول إلى مانوز ٦ـ فوسفات بواسطة إنزيم هكسوكينيز الذى يوجد فى الأنسجة الحيوانية وبعض الكائنات المجهرية.

D- Mannose + ATP $\rightarrow$ D- Mannose 6- phosphate + ADP + H^+

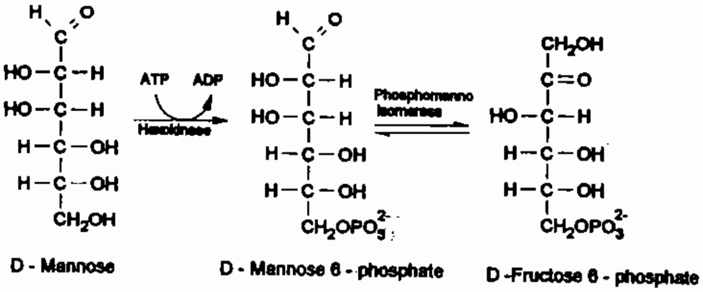


شكل ١١ ـ ٨

سلسلة الأحداث المشتملة فى تنظيم تفكيك الجلايكوجين فى العضلات

فى الخطوة التالية يقوم إنزيم فوسفو مانو أيسومريز Phosphomanno isomerase بتحويل مانوز ٦ـ فوسفات إلى فركتوز ٦ـ فوسفات وهو أحد المركبات الوسيطة فى سلسلة الإنحلال السُّكّرى .

D- Mannose 6- phosphate $\rightleftharpoons$ D- Fructose 6- phosphate



فركتوز: يُمثِّل فركتوز جزء كبير من كربوهيدرات المادة الغذائية فنتحصَّل يوميا تقريبا على ١٠٠ جرام فى صورة فركتوز حر أو من السكروز. ويدخل الفركتوز سلسلة الإنحلال السُّكَّرِى بطريقتين: فى المسار الأول الذى يسود فى النباتات والعضلات والكلية يفسفر الفركتوز عند ذرة الكربون السادسة بواسطة هكسوكينيز

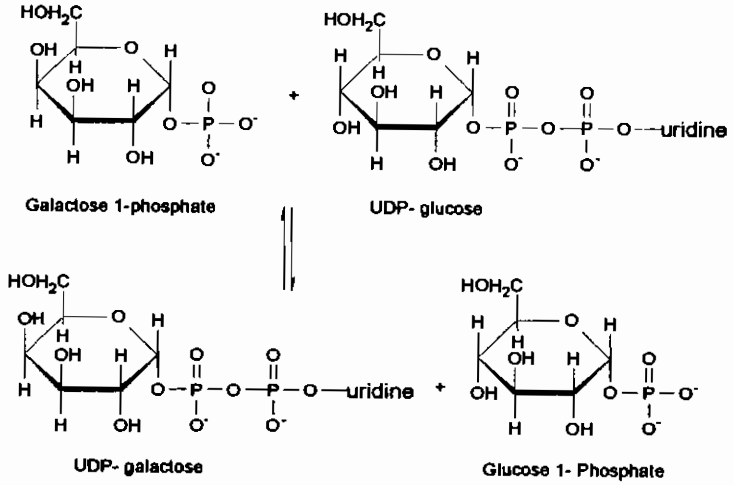
D- Fructose + ATP $\rightleftharpoons$ D- Fnuctose, 6- phosphate + ATP + H

المسار الثانى والذى يتم فى كبد الثدييات يبدأ بتحوُّل الفركتوز إلى فركتوز ١ـ فوسفات تحت حفز إنزيم فركتوكينيز Fructokinase. وينشطر فركتوز ١ـ فوسفات الناتج من المنتصف ليكوِّن جليسرالدهيد وثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات. يحفز هذا التفاعل إنزيم الدوليز متخصص هو Fructose 1-pıosphate aldolase. ثم يتحول الجليسرالدهيد إلى جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات (بواسطة إنزيم تريوز كينيز tiose ki-nase) الذى يدخل سلسلة الإنحلال السُّكَّرِى.

جالاكتوز: ينتج من التحلل المائى لسكر اللاكتوز وهو المادة الكربوهيدراتية الرئيسية فى اللبن. يتحول الجالاكتوز إلى جلوكوز ١ـ فوسفات فى ثلاثة خطوات، تشتمل الخطوة الأولى تحول جالاكتوز إلى جالاكتوز ١ـ فوسفات تحت حفز إنزيم جالاكتوكينيز ga- lactokinase.

D- Galactose + ATP → D- galactose 1- phosphate + ADP + H^+

وفى وجود إنزيم ناقل هو إنزيم Phosphogalactose Uridyltransferase يتم تبادل شق جالاكتوز فوسفات مع شق جلوكوز فوسفات المرتبط باليوريدين أحادى الفوسفات، وبذلك يتكون جلوكوز ١ـ فوسفات ويوريدين ثنائى الفوسفات ـ جالاكتوز UDP- galactose.



فى الخطوة التالية يقوم إنزيم UDP - galactose - 4 - epimerase بتحويل جالاكتوز وهو ما يزال متصل بـ UDP إلى جلوكوز وذلك بقلب الوضع الفراغى لمجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون الرابعة، وبذلك يكون مجموع التفاعلات الثلاثة السابقة هو تحول الجالاكتوز إلى جلوكوز ١ـ فوسفات.

ولقد وجد أن المرض الوراثى المعروف باسم galactosemia الذى يظهر فى بعض

الأطفال يرجع إلى غياب إنزيم transferase، ونتيجة لذلك يتراكم الجالاكتوز فى الدم والذى يؤدى إلى قصور عقلى ومرض المياه الزرقاء Cataract فى العين. فى هذه الحالة يكون من الضرورى استبدال اللاكتوز فى غذاء هؤلاء الأطفال بكربوهيدرات أخرى. وفى حالة كبر هؤلاء الأطفال فإن إنزيم آخر وهو إنزيم-UDP- galactose Pyrophory-lase يمكنه الاشتراك فى أيض الجالاكتوز، فنشاط هذا الإنزيم يكون منخفضا فى السن الصغيرة ولكن يزداد نشاطه بزيادة العمر، ويمثّل بذلك مساراً بديلا لأيض الجالاكتوز.

دخول السكريات الثنائية فى الإنحلال السُّكّرى

يجب تفكيك السكريات الثنائية إلى سكريات أحادية قبل دخولها فى سلسلة الإنحلال السُّكّرى. ويتم هذا التفكيك فى الإمعاء الدقيقة فى الثديات. النباتات وبعض الكائنات المجهرية لها القدرة أيضا على تحليل السكريات الثنائية إلى سكريات أحادية. وتشمل الكسريات الثنائية المنتشرة فى الطبيعة مالتوز ولاكتوز وسكروز، والتى تتحلل إلى السكريات الأحادية المقابلة بواسطة إنزيمات مالتيز maltase ولاكتيز lactase وسكّريز sucrase على التوالى.

$$\text{Maltose} + H_2O \xrightarrow{\text{Maltase}} \text{D-glucose} + \text{D- glucose}$$

$$\text{Lactose} + H_2O \xrightarrow{\text{Lactase}} \text{D-galactose} + \text{D- glucose}$$

$$\text{Sucrose} + H_2O \xrightarrow{\text{Sucrase}} \text{D-Fructose} + \text{D- glucose}$$

وبمجرد تكوين السكريات الأحادية فإنها يمكن أن تدخل سلسلة الإنحلال السُّكّرى كما أوضحناه سالفا.

المراجـع

Atkinson, D.E. : Cellular Energy Metabolism and Its Regulation, Academic Press, New York, 1977.

Dickens, F., P. J. Randle 1 and W. J. Whelan: Carbohydrate Matabolism and Its disorders, vols and 2, Academic Press, New York, 1968.

Fruton, J. S. : Molecules and Life, Wiley, New York, 1972.

Hochachka, P. : Living Without Oxygen, Harvard University Press, Cambrisge, Mass., 1980.

Kalkar, H. M. (ed.) : Biological phosphorylation : Development of Concepts, Prontice-Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1969.

Lehninger, A. L. : Principles of biochemistry, Worth, New York, 1982.

Metzer, D. E. : Biochemistry : The Chemical Reactions of Living Cells, Academic Press, New York, 1977.

Newsholme, E. A., and C. Start : Regulation in Metabolism, Wiely, New York, 1973.

Segel, I. H. : Biochemical Calculations, 2 nd ed., Wiley, New York, 1976.

Strayer, L. : Biochemistry, 2nd ed., Freeman, San Francisco, 1981.

Zubay, G. (Coord. author): Biochemistry, Addison - Wesley, Reading Mass., 1983.

تماريـــن

١ ـ اجب عن الجمل التالية بصح أو خطأ. وإذا كانت خطأ وضح لماذا.

أ ـ أحد الطورين فقط فى سلسلة خطوات الإنحلال السُكّرى اللذان يؤديان إلى تكوين ATP تشتمل على تفاعل اكسدة واختزال حقيقى.

ب ـ الخطوة الأخيرة فى مسار الإنحلال السُكّرى فى خلايا العضلات (lactate de-hydrogenase) لا تتم إذا كان هناك اكسجين بكمية كافية يسمح بالأكسدة الهوائية لـ NADH

جـ ـ يعمل AMP الحلقى كعامل مساعد فى تفاعل التفكك الفوسفورى للجلايكوجين

د ـ تفكك الجلايكوجين إلى الجلوكوز يكون أكثر كفاءة من تحلله إلى جلوكوز ١ـ فوسفات من ناحية كمية ATP الناتجة من تفككه إلى بيروفات

٢ ـ ما هى الفوائد الثلاثة الرئيسية التى تتوفر للخلية من مسارات الأيض الهدمى.

٣ ـ مستخلص عضلات تم ديلزته بصورة كاملة ضد محلول منظم من الفوسفات. وبافتراض أن هذه الطريقة تزيل كميا كل الجزيئات الصغيرة التى لا ترتبط بقوة بالبروتين وأن المستخلص لا يحتوى على أى نشاط لـ ATPase. واذا أضيف الأن ATP إلى المستخلص فما هى العوامل المساعدة الأخرى التى يجب إضافتها إلى المستخلص حتى يقوم بتحويل الجلوكوز إلى (أ) جلوكوز ٦ ـ فوسفات (ب) جلوكوز ١ ـ فوسفات (جـ) لاكتات

٤ ـ إنزيم Phosphofractokinase فى مسار الإنحلال السكرى يُثبط بكيفة التغذيه المرتده بواسطة ATP . والذى يعتبر أيضا مادة خاضعة لتفاعل phosphofractokinase . لماذا لايجعل هذا الوضع الإنزيم عديم الجدوى.

٥ ـ شرب الميثانول يمكن ان يكون مميت. الميثانول بذاته لا يعتبر ضار ولكنه يتحول بسرعة بواسطة انزيم alcohol dehyrogenase الى الفورمالدهيد الذى يكون سام. أحد الطرق فى معالجة التسمم بالميثانول هو تناول المصاب لكميات كبيرة من المشروبات الكحولية. هل يمكن أن تعطى تفسيراً لماذا تعتبر هذه المعاملة فعّالة.

٦ ـ جلوكوز معلم بالكربون ١٤ (^{14}C) عند ذرة الكربون الأولى (C-1) تم تحضينه مع إنزيمات مسار الإنحلال السُّكَّرِى والعوامل المساعدة الضرورية. ما هو توزيع ^{14}C فى البيروفاتالناتجة.

٧ ـ اكتب المعادلة المتّزنة لتحوّل الجلوكوز إلى لاكتات

(أ) احسب تغير الطاقة الحرة القياسى لهذا التفاعل من المعلومات المدونة فى جدول ١١ ـ ١ وعلى أساس أن $\Delta G^{\circ\prime}$ تكون ـ ٦ كيلو سعر للتفاعل

$$\text{Pyruvate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{lactate} + \text{NAD}^+$$

(ب) ما هو التغير فى الطاقة الحرة (ΔG° وليس $\Delta G^{\circ\prime}$) لهذا التفاعل عندما يكون تركيز المواد المتفاعلة هو : جلوكوز ٥ ميللى مولر؛ لاكتات ٠٥, ميللى مولر؛ ATP ٢, ميللى مولر و P_i ١ ميللى مولر.

٨ ـ قيمة V_{max} لإنزيم glycogen phosphorylase من العضلات الهيكلية يكون أكبر بكثير من قيمة V_{max} لنفس الإنزيم من أنسجة الكبد

(أ) ما هى الوظيفة الفسيولوجية لإنزيم glycogen phosphorylase فى العضلات الهيكلية؟ وفى أنسجة الكبد؟

(ب) لماذا يكون من الضرورى أن تكون V_{max} لإنزيم العضلات أكبر من إنزيم الكبد؟

فصـل ١٢

دورة حمض الستريك

Citric Acid Cycle

ناقشنا فى الفصل السابق مسار الإنحلال السُكّرِى الذى يتحوّل خلاله الجلوكوز إلى البيروفات. وتحت الظروف اللاهوائية تتحول البيروفات إلى لاكتات أو إيثانول وثانى أكسيد الكربون، أما تحت الظروف الهوائية التى توجد فى معظم الخلايا فإن الجلوكوز وجزيئات الوقود الأخرى يستمر أكسدتها إلى ثانى أكسيد الكربون والماء. الخطوة التالية فى توليد الطاقة من الجلوكوز تحت الظروف الهوائية هو إزالة مجموعة الكربوكسيل بالأكسدة من البيروفات وتكوين أسيتايل مرافق إنزيمى A، ثم تتأكسد مجموعة الأسيتايل النشطة كلية إلى ثانى أكسيد الكربون فى دورة حمض الستريك التى تعرف أيضا بدورة كريبس Kreb,s Cycle أو دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل tricarboxylic acid cycle.

وتُمثل دورة حمض الستريك المسار النهائى العام لأكسدة جزيئات الوقود ـ الكربوهيدرات والأحماض الدهنية والأحماض الأمينية ـ ومعظم هذه الجزيئات تدخل دورة حمض الستريك فى صورة أسيتايل مرافق إنزيمى A. وبالإضافة إلى توليد الطاقة فإن دورة حمض الستريك توفر أيضا الوحدات البنائية اللازمة لبعض مسارات البناء. وتتم تفاعلات دورة حمض الستريك فى الميتوكوندريا، بالمقارنة فإن تفاعلات الإنحلال السُكّرِى تتم فى السيتوسول. وفى هذا الفصل سنقوم بدراسة تفاعلات وتنظيم وتوليد الطاقة من دورة حمض الستريك.

تكوين أسيتايل مرافق إنزيمى A من البيروفات

بالرغم من أن أسيتايل مرافق إنزيمى A (acetyl Coenzym A أو Acetyl CoA) وهو المادة البادئة لدورة حمض الستريك يمكن أن يشتق من الأحماض الدهنية وبعض الأحماض الأمينية فإن المصدر الرئيسى له فى معظم الخلايا هو البيروفات الناتجة من الإنحلال السُكّرى . إزالة مجموعة الكربوكسيل بالأكسدة من البيروفات وتكوين أسيتايل مرافق إنزيمى A فى الميتوكوندريا هو التفاعل الذى يربط مسار الإنحلال السُكّرى بدورة حمض الستريك.

$$CH_3 - \overset{\overset{O}{\|}}{C} - COO^- + CoASH + NAD^+ \rightarrow CH3 - \overset{\overset{O}{\|}}{C} - SCoA + CO_2 + NADH + H^+$$

هذا التفاعل غير العكسى ($\Delta G^{o\prime}$ = ـ ٨ كيلو سعرا/ مول) والذى يدفع ناتج الإنحلال السُكّرى إلى دورة حمض الستريك يحفز بواسطة نظام إنزيمى مركّب يعرف بالبيروفات ديهيدروجنيز Pyruvate dehydrogenase complex، الذى يوجد فى ميتوكوندريا الخلايا مميزة النواة، بينما يوجد مرتبطا بالغشاء البلازمى فى الخلايا غير مميزة النواة.

يحتوى المتراكب الإنزيمى بيروفات ديهيدروجنيز على ثلاثة إنزيمات وخمسة مرافقات إنزيمية (جدول ١٢ ـ ١). وتشمل المرافقات الإنزيمية ثيامين بيروفوسفات (TPP) وحمض الليبويك وفلافين أدنين ثنائى النيوكليوتيد (FAD) والمرافق الإنزيمى A (CoASH) ونيكوتيناميد أدنين ثنائى النيوكليوتيد (NAD^+).

يتم تحويل البيروفات إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A فى أربع خطوات (شكل ١٢ ـ ١). فى الخطوة الأولى تنزع مجموعة الكربوكسيل من البيروفات بعد إرتباطها بالثيامين بيروفوسفات المرتبط بإنزيم بيروفات ديهيدروجنيز (E_1) فى المتراكب الإنزيمى. وفى الخطوة الثانية تتأكسد مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة بالثيامين بيروفوسفات مكونة مجموعة أسيتايل التى تنتقل فى نفس الوقت إلى حمض الليبويك، والعامل المؤكسد فى هذا التفاعل هو مجموعة الكبريتيد الثنائية فى حمض الليبويك التى تتحول إلى مجموعة السلفهيدريل، يحفز هذا التفاعل الإنزيم الثانى فى المتراكب الإنزيمى وهو داى هيدروليبويل ترانس أسيتاليز. فى الخطوة الثالثة تنتقل مجموعة الأسيتايل المرتبطة بحمض

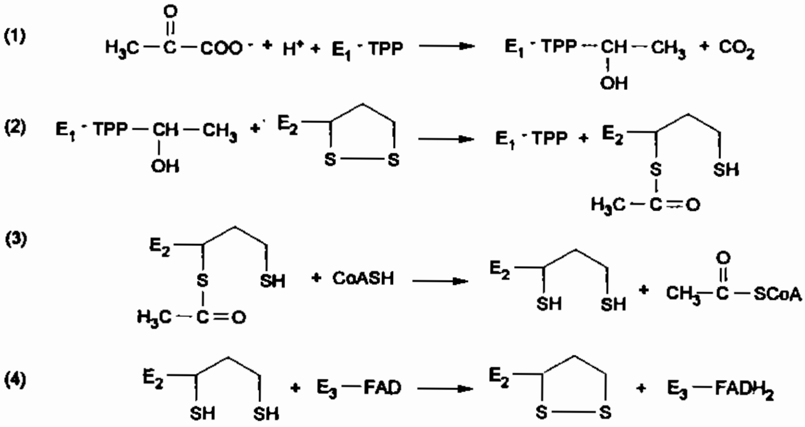
جدول ١٢ ـ ١

الإنزيمات المكونة للمتراكب الإنزيمى بيروفات ديهيدروجنيز

الإنزيم	الرمز المختزل	عدد السلاسل الببتيدية	المجموعة المرتبطة	التفاعل
بيروفات ديهيدروجنيز (Pyruvate dehydrogenase)	E_1	٢٤	TPP	إزالة مجموعة الكربوكسيل من البيروفات
داى هيدروليبويل ترانس أسيتاليز (Dihydrolipoyl transacetylse)	E_2	١٢	lipoic acid	أكسدة الوحدة ثنائية الكربون ونقلها إلى CoASH
داى هيدروليبويل ديهيدروجنيز (Dihydrolipoyl dehydrogenase)	E_3	١٢	FAD	إعادة توليد الصورة المؤكسدة لحمض الليبويك

الليبويك إلى المرافق الإنزيمى A ليتكون اسيتايل مرافق إنزيمى A والصورة المختزلة لحمض الليبويك، يحفر هذا التفاعل أيضا إنزيم داى هيدروليبويل ترانس اسيتاليز. فى الخطوة الأخيرة تتولد الصورة المؤكسدة لحمض الليبويك حتى يمكن أن يدخل فى دورة تفاعل جديدة، والعامل المؤكسد فى هذا التفاعل هو NAD^+. يحفز هذا التفاعل الإنزيم الثالث فى المتراكب الإنزيمى وهو داى هيدروليبويل ديهيدروجنيز الذى يحتوى على FAD كمجموعة تعويضية.

نقص الثيامين (فيتامين ب١) يؤدى إلى إصابة الإنسان بمرض النقص الغذائى بيرى بيرى Beri - beri، ومن أعراضه حدوث ضرر للجهاز العصبى غير المركزى وضعف فى العضلات وانحراف فى الاستجابة الحسية للجلد. وتنتج هذه الأعراض من ارتفاع مستوى البيروفات والفاكيتوجلوتارات فى الدم نتيجة لانخفاض نشاط إنزيم بيروفات ديهيدروجنيز وإنزيم الفا كيتو جلوتارات ديهيدروجنيز، حيث أن كلا الإنزيمين يحتاجان إلى ثيامين بيروفوسفات كمجموعة تعويضية.



$$E_3-FADH_2 + NAD^+ \longrightarrow E_3-FAD + NADH + H^+$$

والمعادلة الإجمالية لهذه التفاعلات هى:

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-COO^- + CoASH + NAD^+ \longrightarrow CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-SCoA + CO_2 + NADH$$

شكل ١٢ ـ ١

خطوات التفاعل فى إزالة مجموعة الكربوكسيل بالأكسد من البيروفات وتحويلها إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A

E_1 = بيروفات ديهيدروجنيز

E_2 = داى هيدروليبويل ترانس أسيتاليز

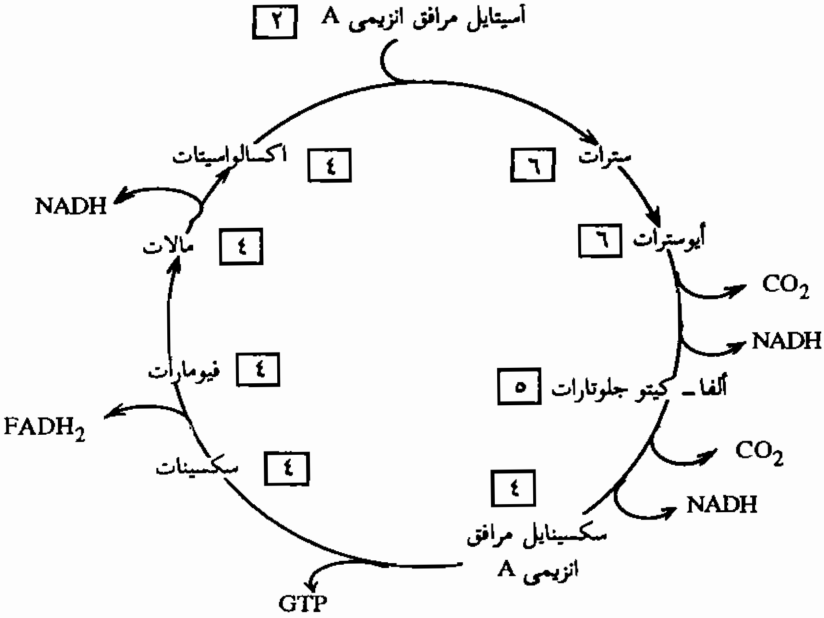
E_3 = داى هيدروليبويل ديهيدروجنيز

TPP = ثيامين بيروفوسفات TPP -CHOHCH3 = الفاهيدروكسى إيثايل ثيامين بيروفوسفات

> Beri - beri
>
> تعنى الخروف أو النعجة sheep وقد اطلقت على مرض نقص الثيامين عام ١٦٣٠ بواسطة الألمانى Jocobus Bonitus حيث أن المصاب بهذا المرض يفقد السيطرة على حركة واحساس اليدين والرجلين مما يجعله يمشى كالخروف. ولم يكن معروفا فى ذلك الوقت أن هذا المرض يرجع إلى نقص الثيامين فى الغذاء.

المخطط العام لدورة حمض الستريك

تحتوى دوة حمض الستريك على ثمانية تفاعلات محفزة إنزيميا. وبالمقارنة بالإنحلال السُكَّرِى الذى يشتمل على سلسلة خطية من التفاعلات الإنزيمية، فإن النظام الإنزيمى الذى يحفز دورة حمض الستريك يعمل فى نظام دورى. تبدأ دورة حمض الستريك (شكل ١٢ـ٢) بتكثيف مركب رباعى الكربون (أوكسالو أسيتات) مع مجموعة



شكل ١٢ ـ ٢

مخطط عام لدورة حمض الستريك. الأرقام داخل المربعات تعبر عن عدد ذرات الكربون فى المركبات الوسيطة فى الدورة.

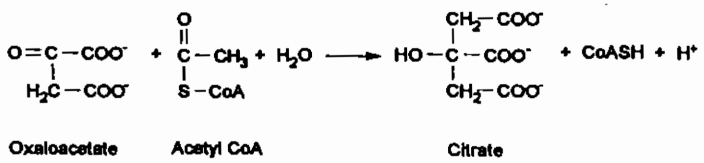
الأسيتايل وتكوين حمض ثلاثى الكربوكسيل سداسى الكربون (سترات). ثم تُنزع مجموعة الكربوكسيل بالأكسدة من الأيسوسترات التى تتولد من السترات ويتكون مركب خماسى الكربون. تنزع مجموعة كربوكسيل أخرى من المركب الخماسى الكربون (الفاكيتو جلوتارات) ويتكون مركب رباعى الكربون (سكسينات). التفاعلات الباقية فى الدورة تعمل على توليد اوكسالو أسيتات من السكسينات لتدخل فى دورة تفاعل جديدة.

فى كل دورة تدخل ذرتين كربون فى صورة مجموعة أسيتايل ويخرج من الدورة ذرتين كربون فى صورة CO_2. مجموعة الاسيتايل اكثر إختزالا من CO_2، ولذلك فإن الدورة تشتمل على تفاعلات أكسدة واختزال، وفى الحقيقة فإن الدورة تحتوى على أربعة تفاعلات أكسدة واختزال. ففى كل دورة تنتقل ثلاثة أيونات هيدرويد (H^-)، أى ستة إلكترونات من المركبات الوسيطة فى الدورة إلى ثلاثة جزيئات NAD^+ التى تتحول إلى NADH، بينما ينتقل زوج من ذرات الهيدروجين (2H)، أى اثنين من الاكترونات إلى جزئ FAD الذى يتحول إلى $FADH_2$. والصورة المختزلة لحاملات الالكترونات (3NADH و $FADH_2$) الناتجة من دورة حمض ستريك واحدة تتأكسد خلال سلسلة نقل الالكترونات بالاكسجين الجزيئى وينج عنها ١١ جزيئاً ATP. بالإضافة إلى ذلك فإن أكسدة مجموعة أسيتايل فى الدورة ينتج عنها مجموعة فوسفات غنية بالطاقة فى صورة GTP.

وبالرغم من عدم إشتراك الاكسجين مباشرة فى دورة حمض الستريك إلا أنه ضرورى لاستمرار الدورة وتوليد الطاقة. فحاملات الالكترونات NAD^+ و FAD التى تختزل باستقبالها للالكترونات الناتجة من أكسدة مجموعة الأسيتايل فى الدورة كميتها محدودة فى الخلية ولذلك يجب أكسدتها مرة ثانية حتى تتمكن من إستقبال الكترونات أخرى. وتتم الأكسدة خلال سلسلة نقل الالكترونات التى يمثل الأكسجين فيها المستقبل النهائى للإلكترونات. بالإضافة إلى ذلك فان دورة حمض الستريك تولد فقط رابطة فوسفات واحدة غنية بالطاقة على مستوى المادة الخاضعة، بينما يتولد الجزء الأكبر من الطاقة من أكسدة حاملات الإلكترونات المختزلة فى سلسلة نقل الإلكترونات. تمثل إذن دورة حمض الستريك وسلسلة نقل الالكترونات أيض التنفس الهوائى. فأيض التنفس يشتمل على عمليتين منفصلتين ولكنهما مرتبطان كلية. العملية الأولى هى الأكسدة الفعلية لجزيئات الوقود التى تنتقل فيها الالكترونات من هذه الجزيئات إلى حاملات الالكترونات التى تصبح بدورها مختزلة، والعملية الثانية هى إعادة أكسدة حاملات الإلكترونات المختزلة بنقل ما أكتسبته من الكترونات إلى الاكسجين الجزيئى خلال سلسلة نقل الإلكترونات مع توليد الطاقة فى صورة ATP.

تكثيف الاوكسالو اسيتات مع اسيتايل مرافق إنزيمى A لتكوين السترات

تبدأ تفاعلات دورة حمض الستريك بتكثيف مجموعة الأسيتايل (٢ذرة كربون) فى اسيتايل مرافق إنزيمى A مع الاوكسالواسيتات (٤ذرة كربون) لتكوين السترات (٦ذرات كربون).



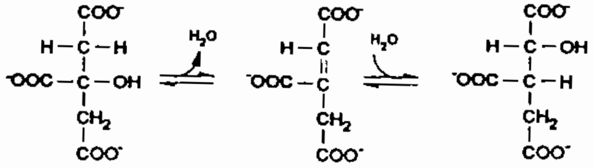
هذا التفاعل الذى يتم فى خطوتين: تكثيف متبوعا بتحلل مائى، يُحفز بإنزيم سترات سنثيز Citrate Synthetase. الخطوة الأولى تشمل تكثيف الاوكسالو أسيتات مع أسيتايل مرافق إنزيمى A وتكوين المركب الوسيط ستريل ـ مرافق إنزيمى A الذى يتحلل مائيا ليعطى السترات والمرافق الإنزيمى A، والاتزان فى هذا التفاعل يكون بدرجة كبيرة فى إتجاه تكوين السترات. يخضع نشاط انزيم سترات سنثيز لتحكم تنظيمى، وفى أنواع كثيرة من الخلايا يُمثل التفاعل الذى يحفز بهذا الإنزيم الخطوة المحددة لمعدّل سريان مجموعة الأسيتايل فى دورة حمض الستريك.

السترات تتحول إلى أيسو سترات بواسطة إنزيم اكونيتيز

تتحول السترات إلى أيسو سترات isocitrate التى يمكن ازالة مجموعة كربوكسيل منها فى الخطوة التالية. ويتم تحويل السترات إلى أيسوسترات فى خطوتين التى تتضمن أولا ازالة جزئ ماء وتكوين المركب الوسيط اكونيتات المضاهى cis aconitate، ثم إضافة جزئ ماء إلى المركب الوسيط بطريقة مضادة لعملية الإزالة بالنسبة لوحدات H و OH، وتكون النتيحية النهائية لهذا التفاعل هو تبادل مواضع H و OH فى الجزئ. يحفز هذا التفاعل إنزيم اكونيتيز aconitase.

بالرغم من أن مخلوط التفاعل عند الاتزان (رقم هيدروجينى ٧,٤ و٢٥°م) يحتوى على

أقل من ١٠٪ أيسرسترات، فإن التفاعل يُدفع إلى اليمين تحت الظروف الخلوية نتيجة لدخول الأيسوسترات فى التفاعلات التالية فى الدورة.



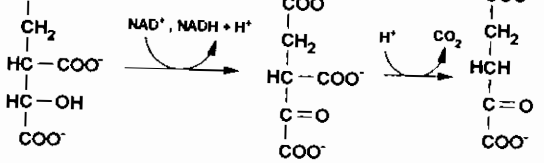
Citrate Cis-aconitate isocitrate

نزع مجموعة الكربوكسيل بالاكسدة من الأيسو سترات تُنتج الفا كيتوجلوتارات

تفاعل الأكسدة والإختزال الأول فى دورة حمض الستريك هو إزالة مجموعة كربوكسيل من الأيسو سترات وتكوين الفا كيتوجلوتارات α - ketoglutarate، يحفز هذا التفاعل انزيم أيسو سترات ديهيدروجنيز isocitrate dehydrogenase :

$$\text{Isocitrate} + NAD^+ \rightleftharpoons \alpha\text{ - ketoglutarate} + CO_2 + NADH$$

المركب الوسيط فى هذا التفاعل هو اكسالو سكسينات oxalo-succinate الذى يفقد CO_2 بسرعة وهو مازال مرتبط بالإنزيم.



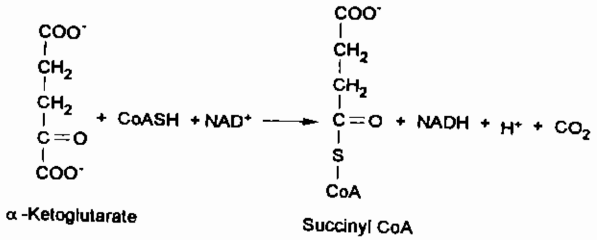
Isocitrate Oxalosuccinate α -Ketoglutarate

يوجد نوعين من إنزيم أيسو سترات ديهيدروجنيز، أحدهما يوجد فى الميتوكوندريا ويستخدم NAD^+ كمستقبل للإلكترونات وهو الإنزيم الذى يشترك فى دورة حمض الستريك، أما النوع الآخر فيوجد فى كل من الميتوكوندريا والسيتوبلازم ويستخدم

$NADP^+$ كمستقبل للإلكترونات وله دور أيضى مختلف. ويعتبر معدّل تكوين الفا كيتوجلوتارات ذات أهمية فى تحديد المعدّل الكلى للدورة، وكما سنرى فيما بعد فإن إنزيم أيسو سترات ديهيدروجنيز إنزيم غير وضعى ويلعب دوراً هاماً فى تنظيم دورة السترات.

سكسنايل مرافق إنزيمى A يتكون بنزع مجموعة الكربوكسيل بالأكسدة من الفا كيتوجلوتارات

تشمل الخطوة التالية فى دورة حمض الستريك إزالة مجموعة الكربوكسيل بالأكسدة من الفا كيتو جلوتارات وتكوين سكسنايل مرافق إنزيمى A (Succienyl Co A).

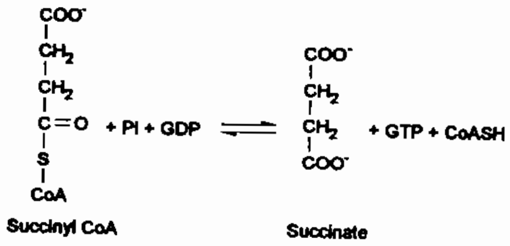


يحفز هذا التفاعل المتركب الإنزيمى الفا كيتو جلوتارات ديهيدروجنيز α - ketoglutar-ate dehydrogenase Comples الذى يحتوى على ثلاثة إنزيمات. وتشابه ميكانيكية هذا التفاعل تحويل البيروفات إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A، ويستخدم فى هذا التفاعل أيضا نفس المرافقات الإنزيمية والتى تشمل NAD^+ و CoASH وثيامين بيروفوسفات و FAD وحمض الليبويك.

تتولد رابطة فوسفات غنية بالطاقة من تحوّل سكنايل مرافق إنزيمى A إلى السكسنات

يحتوى سكسنايل مرافق إنزيمى A على رابطة استرثيول غنية بالطاقة. فالتغير فى الطاقة الحرة القياسية لتحلل سكسنايل مرافقى إنزيمى A تساوى ـ ٨ كيلو سعر/ مول، والتى تقارب تلك التى تنتج من تحلل ATP (ـ٧,٣ كيلو سعر/ مول). لذلك فإن تفكيك

رابطة استر الثيول فى تفاعل تحول سكسنايل مرافق إنزيمى A إلى سكسنات تكون مصحوبة بانفراد طاقة التى تستخدم فى فسفرة الجوانوزين ثنائى الفوسفات guanosine diphosphate (GDP) وتحوله إلى الجوانوزين ثلاثى الفوسفات guanosine triphos-phate (GTP).



يحفز هذا التفاعل الانعكاسى إنزيم سكسنايل ـ مرافق إنزيم A سنثيز Succinyl - CoA Synthetase، والذى يؤدى إلى تكوين السكسنات الحرة مع إدماج مجموعة فوسفات غير عضوية (P_i) فى GDP وتكوين GTP على حساب الطاقة الحرة الناتجة من تفكيك سكسنايل مرافق إنزيمى A.

يمكن أن تنتقل مجموعة الفوسفات الطرفية من GTP إلى ADP ليتكوّن ATP فى تفاعل يحفز بإنزيم نيوكليوسيد داى فوسفوكينيز nucleoside diphosphokinase:

$$GTP + ADP \rightleftharpoons + GDP + ATP$$

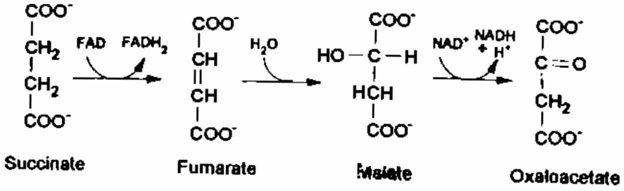
توليد رابطة الفوسفات الغنية بالطاقة من سكسنايل مرافق إنزيمى A هو مثال للفسفرة على مستوى المادة الخاضعة substrate level phosphorylation. ومن الثابت أن هذا هو التفاعل الوحيد فى دورة حمض الستريك الذى ينتج مباشرة رابطة فوسفات غنية بالطاقة. أما النوع الآخر من الفسفرة هو فسفرة سلسلة التنفس (أيضا تدعى بالفسفرة المصاحبة للأكسدة oxidative Phosphortlation) وهى العملية التى يزدوج فيها تكوين ATP مع اكسدة NADH و FADH2 بالأكجسين الجزيئى.

توجد الفسفرة على مستوى المادة الخاضعة أيضا فى اثنين من تفاعلات الإنحلال السكّرى: فى أكسدة جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات، وفى تحويل فوسفو إينول بيروفات إلى

بيروفات، وهذه هى الحالات الوحيدة المعروفة التى يحدث فيها أكسدة ثم فسفرة على مستوى المادة الخاضعة.

توليد الأوكسالو أسيتات من السكنات

تُمثّل تفاعلات تحوُّل السكسنات إلى الاوكسالو أُسيتات المرحلة الأخيرة فى دورة حمض الستريك. ويتم تحوُّل السكسنات إلى أوكسالو أُسيتات فى ثلاثة خطوات (شكل١٢ ـ٣): أكسدة ثم إضافة جزئ ماء للرابطة المزدوجة المتكونة من تفاعل الأكسدة الأول، ثم تفاعل اكسدة ثانى. وهذه التفاعلات تؤدى إلى توليد الاوكسالو أسيتات لتدخل دورة جديدة، والطاقة الحرة الناتجة من هذه التفاعلات تحفظ فى صورة NADH و FADH.



شكل ١٢ - ٣

المرحلة النهائية فى دورة حمض الستريك: تحوُّل السكسنات إلى الاوكسالواسيتات.

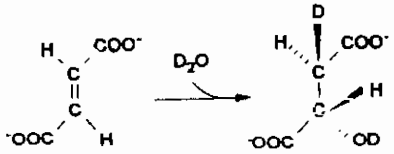
فى التفاعل الأول تتأكسد السكسنات إلى الفيومارات fumerate بواسطة إنزيم سكسنات ديهيدروجينيز succinate dehydrogenase، وفى هذا التفاعل يُستخدم FAD كمستقبل للهيدروجين بدلا من NAD^+ الذى يُستخدم فى تفاعلات الأكسدة الثلاثة الأُخرى. ويرجع إستخدام FAD كمستقبل للهيدروجين فى هذا التفاعل إلى أن الطاقة الحرة المتولدة من أكسدة السكسنات لا تكون كافية لاختزال NAD^+. فى إنزيم سكسنات ديهيروجنيز يرتبط FAD عن طريق حلقة الأيسوالوكسازين برابطة تساهمية مع الحمض الأمينى هستيدين فى سلسلة الإنزيم (ولذلك يُرمز للإنزيم بـ E-FAD).

$$\text{Succinate} + \text{E-FAD} \rightleftharpoons \text{Fumerate} + \text{E-FADH}^+$$

يحتوى الإنزيم على أربع ذرات حديد وأربع مجموعات كبريتيد غير عضوية بالإضافة إلى

الفلافين ولكنه لا يحتوى على هيم، ولذلك يُعتقد أن ذرات الحديد ترتبط بمجموعات الكبريتيد غير العضوية. ويُعرف هذا النوع من البروتين ببروتين الحديد والكبريت Fe - S protien، أو بروتين حديد غير هيمى nonheme iron protein. ويوجد الإنزيم مرتبطا إرتباطا قويا بالغشاء الداخلى للميتوكوندريا ويتصل مباشرة بسلسلة نقل الالكترونات.

الخطوة التالية فى الدورة تشمل إضافة جزئ ماء إلى الفيومارات وتكوين المالات malate. يحفز هذا التفاعل إنزيم فيومارات هيدراتيز Fumerate hydratase الذى يُعرف أيضا بالفيوماريز fumarase. وهذا الإنزيم له تخصص فراغى، فقد دلت التجارب التى أُستخدم فيها الماء المعلم بالديوتيريم (D_2O) أنه يُضيف الماء للرابطة المزدوجة المخالفة trans فى الفيومارات بحيث تضاف مجموعة OH فقط على جانب واحد من الرابطة المزدوجة ويتكون بذلك الصورة L للمالات.



Fumarate L-Malate

التفاعل الأخير فى دورة حمض الستريك هو أكسدة المالات إلى اكسالواسيتات oxaloacetate، يحفز هذا التفاعل إنزيم مالات ديهيدروجنيز malate dehydrogenase الذى يستخدم NAD^+ كمستقبل للهيدروجين

$$\text{L - Malate} + NAD^+ \rightleftharpoons \text{Oxaloacetate} + NADH + H^+$$

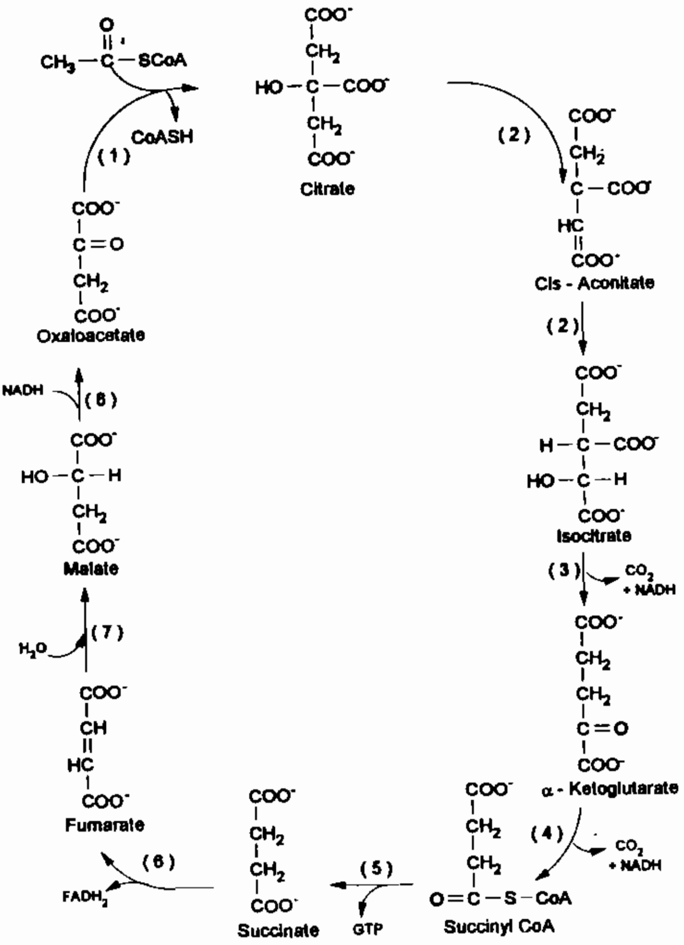
وثابت الإتزان لهذا التفاعل يكون فى إتجاه تكوين المالات $\Delta G°' = + ٧,١$ كيلو سعر/ مول)، مع ذلك فإن تكثيف الأوكسالو أسيتات مع أسيتايل مرافق إنزيمى A فى التفاعل التالى يجعل تركيزها منخفض جداً (١٠⁻٦ مولر) تحت الظروف الخلوية، ولذلك يُدفع التفاعل فى إتجاه تكوين أوكسالو أسيتات باستمرار.

المعادلة الإجمالية لدورة حمض الستريك

بجمع التفاعلات الثمانية المشتملة فى دورة حمض الستريك نحصل على المعادلة الإجمالية التالية :

$$\text{Acetyl - CoA} + 3\ NAD^+ + FAD + GDP + P_i + 2\ H_2O \rightarrow$$
$$2\ CO_2 + 3\ NADH + 3\ H^+ + FADH_2 + GTP + CoA$$

ويوضح شكل (١٢ـ ٤) وجدول (١٢ ـ ٢) تفاعلات دورة حمض الستريك.



شكل ١٢ ـ ٤

دورة حمض الستريك

جدول ١٢ ـ ٢
تفاعلات دورة حمض الستريك

الخطوة	التفاعل	الإنزيم	المرافق الإنزيمي	$\Delta G^{\circ\prime}$
١	أسيتايل مرافق انزيمي A + اوكسالواسيتات + H_2O ← سترات + CoA + H^+	سترات سنثيز	CoA	ـ ٧,٥
٢	سترات $\rightleftharpoons$ أيسوسترات ♦	اكونتيز	Fe^{2+}	+ ١,٥
٣	أيسوسترات + NAD^+ $\rightleftharpoons$ الفاكيتوجلوتارات + CO_2 + NADH	أيسوسترات ديهيدروجنيز	NAD^+	– ٢
٤	ألفاكيتوجلوتارات + NAD^+ + CoA $\rightleftharpoons$ سكسنايل مرافق انزيمي A + CO_2 + NADH	المتراكب الانزيمي الفاكيتو جلوتارات ديهيدروجنيز	NAD^+ CoA TPP FAD حمض ليبويك	– ٧,٢
٥	سكسنايل مرافق إنزيمي A + P_i + GDP $\rightleftharpoons$ سكسنات + GTP + CoA	سكسنايل مرافق انزيمي A سنثيز	CoA	– ,٨
٦	سكسنات + FAD $\rightleftharpoons$ فيومارات + $FADH_2$	سكسنات ديهيدروجنيز	FAD	صفر
٧	فيومارات + H_2O $\rightleftharpoons$ L ـ مالات	فيوماريز	لايوجد	– ,٩
٨	L مالات + NAD^+ $\rightleftharpoons$ اوكسالواسيتات + NADH + H^+	مالات ديهيدروجنيز	NAD^+	٧,١

ويمكن تلخيص الخصائص الأساسية لدورة حمض الستريك فى النقاط التالية :

١ ـ يدخل دورة حمض الستريك ذرتين كربون فى صورة مجموعة أسيتايل (من أسيتايل مرافق إنزيمى A) التى تتكثف مع الأوكسالو أسيتات، ويخرج من الدورة ذرتين كربون فى صورة جزيئين CO_2 وذلك فى تفاعلات إزالة مجموعة الكربوكسيل التى تحفز بإنزيم أيسوسترات ديهيدروجنيز والمتراكب الإنزيمى الفاكيتوجلوتارات ديهيدروجنيز.

٢ ـ يخرج من الدورة أربعة أزواج من ذرات الهيدروجين من أربعة تفاعلات أكسدة. فيختزل جزيئان NAD^+ فى تفاعلى نزع مجموعة الكربوكسيل بالأكسدة للأيسو سترات والفاكيتوجلوتارات، ويختزل جزئ FAD فى تفاعل أكسدة السكسنات، وجزئ NAD فى تفاعل أكسدة المالات.

٣ ـ تتولد رابطة فوسفات غنية بالطاقة (فى صورة GTP) من تحلل رابطة استرالثيول فى سكسنايل مرافق إنزيمى A.

٤ ـ يستهلك جزيئان من الماء أحدهما فى بناء السترات والآخر فى هدرتة hydra-tion الفيومارات.

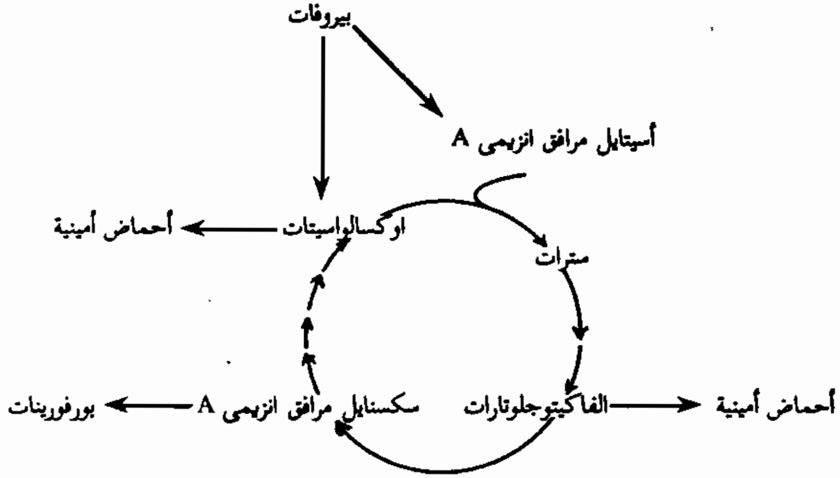
تتأكسد المرافقات الإنزيمية المختزلة NADH و $FADH_2$ المتكونة من دورة حمض الستريك بواسطة سلسلة نقل الإلكترونات (فصل ١٣)، حيث يتولد ATP بمرور الإلكترونات من المرافقات الإنزيمية المختزلة المذكورة إلى الاكسجين الجزيئى وهو المستقبل النهائى للالكترونات فى الكائنات الهوائية. فيتكون ثلاثة جزيئات ATP لكل جزئ NADH، بينما يتكون جزيئان ATP لكل جزئ $FADH_2$، وبذلك يكون ناتج أكسدة ٣ جزيئات NADH وجزئ $FADH_2$ خلال سلسلة نقل الالكترونات هو ١١ جزيئاً ATP، بالإضافة إلى رابطة فوسفات غنية بالطاقة (فى صورة GTP) تتكون مباشرة لكل مجموعة أسيتايل تدخل دورة حمض الستريك.

وبالرغم من عدم إشتراك الأكسجين مباشرة فى دورة حمض الستريك إلا أنه لا يمكن تشغيل الدورة إلا تحت الظروف الهوائية. فالصورة المؤكسدة للمرافقات الإنزيمية NADH و $FADH_2$ اللازمة لاستقبال الإلكترونات من دورة حمض الستريك تتولد فى

الميتوكوندريا فقط بنقل الكترونات الصورة المختزلة للمرافقات الإنزيمية إلى الأكسجين. ومن ذلك يتضح أنه بينما يكون للإنحلال السُّكَّرِى نسق هوائى ونسق لا هوائى، فإن دورة حمض الستريك هى عملية هوائية. ويرجع ذلك إلى أن الإنحلال السُّكَّرِى يمكن أن يتم تحت الظروف اللاهوائية لأنه يمكن إعادة توليد NAD^+ فى تفاعل تحول البيروفات إلى لاكتات.

دورة حمض الستريك مصدر للمواد الأولية اللازمة لعمليات البناء الحيوى

بالإضافة إلى الدور الأساسى التى تقوم به دورة حمض الستريك فى توليد الطاقة الحرة فى صورة ATP من أكسدة جزيئات الوقود، فإنها توفر للخلايا أيضا بعض المـواد الأولية اللازمة لعمليات البناء الحيوى (شكل ١٢ ـ ٥). مثال ذلك الفاكيتو جلوتارات وأوكسالو



شكل ١٢ ـ ٥

دور البناء الحيوى لدورة حمض الستريك. المركبات الوسيطة التى تُزال من الدورة لغرض البناء الحيوى تُستعوض بتكوين الاوكسالوأسيتات من البيروفات.

أسيتات والسكسنات تمثل مواد بادئة لعدد كبير من الأحماض الأمينية، كذلك فإن معظم ذرات الكربون فى البورفورينات Porphyrins تشتق من سكسنايل مرافق إنزيمى A. وعند إزالة المركبات الوسيطة من دورة حمض الستريك لاستخدامها فى علمية البناء

الحيوى ينخفض معدّل الدورة، ولذلك يجب فى هذه الحالة إستعواض المركبات الوسيطة المزالة من الدورة.

تُعرف التفاعلات الإنزيمية التى تقوم باستعواض المركبات الوسيطة فى دورة حمض الستريك بتفاعلات الاستعواض anaplerotic reactions. وأهم هذه التفاعلات فى الأنسجة الحيوانية هو تفاعل كربكسلة البيروفات بواسطة CO_2 لتكوين الاوكسالو أسيتات، يحفز هذا التفاعل إنزيم بيروفات كربوكسيليز Pyruvate Carboxylase:

$$\text{Pyruvate} + CO_2 + \text{ATP} + H_2O \rightleftharpoons \text{Oxaloacetate} + \text{ADP} + P_i + 2\,H^+$$

فعند انخفاض مستوى الأوكسالو أسيتات أو المركبات الوسيطة الأُخرى فى دورة حمض الستريك؛ تتحول البيروفات إلى الاوكسالو أسيتات. ويتم هذا التفاعل فى خطوتين: فى الخطوة الأولى يتم ارتباط ثانى أكسيد الكربون بذرة النتروجين فى البيوتين وهو المجموعة التعويضية لإنزيم بيروفات كاربوكسيلير باستخدام الطاقة الناتجة من تحلل ATP:

$$\text{ATP} + CO_2 + \text{E - biotin} + H_2O \rightleftharpoons \text{ADP} + P_i + \text{E - biotin - COO}^- + 2\,H^+$$

فى الخطوة الثانية تُنقل مجموعة الكربوكسيل المنشّطة المرتبطة بالبيوتين إلى البيروفات لتكوين الاوكسالو أسيتات:

$$\text{E - biotin - COO}^- + \text{Pyruvate} \rightleftharpoons \text{E - biotin} + \text{Oxaloacelate}$$

إنزيم بيروفات كاربوكسيلير إنزيم غير وضعى، فيُنشط فى وجود تركيزات مرتفعة من أسيتايل مرافق إنزيمى A والذى يؤدى إلى تكوين الاوكسالو أسيتات بكمية أكبر، وبذلك يدفع دورة حمض الستريك إلى استخدام أكبر لاسيتايل مرافق إنزيمى A فى بناء السترات.

يعتبر تفاعل كربكسلة البيروفات أهم تفاعلات الاستعواض فى الكبد والكلية، أما أنسجة القلب والعضلات فتحتوى على إنزيم أخر هو فوسفو إينول بيروفات كاربوكسى

كاينيز Phosphoenolpyruvate Carboxykinase الذى يحفز تحول فوسفو إينول بيروفات إلى الاوكسالو أسيتات :

$$\text{Phosphoenolpyruvate} + CO_2 + \text{GDP} \xrightarrow{Mn^{2+}} \text{Oxaloacetate} + \text{GTP}$$

فى هذا التفاعل فإن تفكك فوسفو إينول بيروفات وهو مركب غنى بالطاقة يوفر الطاقة اللازمة لتفاعل الكربكسلة وإنتاج الاوكسالو أسيتات ويتكون فى نفس الوقت جزئ GDP.

تنظيم تحول البيروفات إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A

يتم تنظيم دورة حمض الستريك فى أولى مراحلها وذلك بالتحكم فى معدّل تكوين أسيتايل مرافق إنزيمى A من البيروفات. فتفاعل إزالة مجموعة الكربوكسيل من البيروفات وتحولها إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A يُجهّز ذرات الكربون فى الجلوكوز إلى مسارين رئيسيين هما : الأكسدة إلى CO_2 خلال دورة حمض الستريك لتوليد الطاقة اللازمة للخلية، وتكثيف مجموعات الأسيتايل لتكوين الأحماض الدهنية والليبيدات. ومن الواضح أنه من الضرورى التحكم فى نشاط المتراكب الإنزيمى بيروفات ديهيدروجنيز الذى يحفز تحول البيروفات إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A ، ومن الثابت أنه يتم التحكم فى نشاط هذا الإنزيم بثلاثة طرق:

١ ـ التثبيط بنواتج التفاعل : يقوم أسيتايل مرافق إنزيمى A و NADH وهى نواتج أكسدة البيروفات بتثبيط المتراكب الإنزيمى. فيثبط أسيتايل مرافق إنزيمى A إنزيم ترانس أسيتاليز فى المتراكب الإنزيمى، بينما يثبّط NADH إنزيم داى هيدروليبويل ديهيدروجنيز وهو الإنزيم الثانى فى المتراكب. المرافق الإنزيمى A و NAD^+ من ناحية أخرى تقوم بتنشيط الإنزيم.

٢ ـ التثبيط بكيفية التغذية المرتدة بالنيوكليوتيدات: تؤثر حالة الطاقة فى الخلية على نشاط الإنزيم. فيقوم GTP بتثبيط عنصر البيروفات ديهيدروجينز فى المتراكب الإنزيمى، بينما يقوم AMP بتنشيطه.

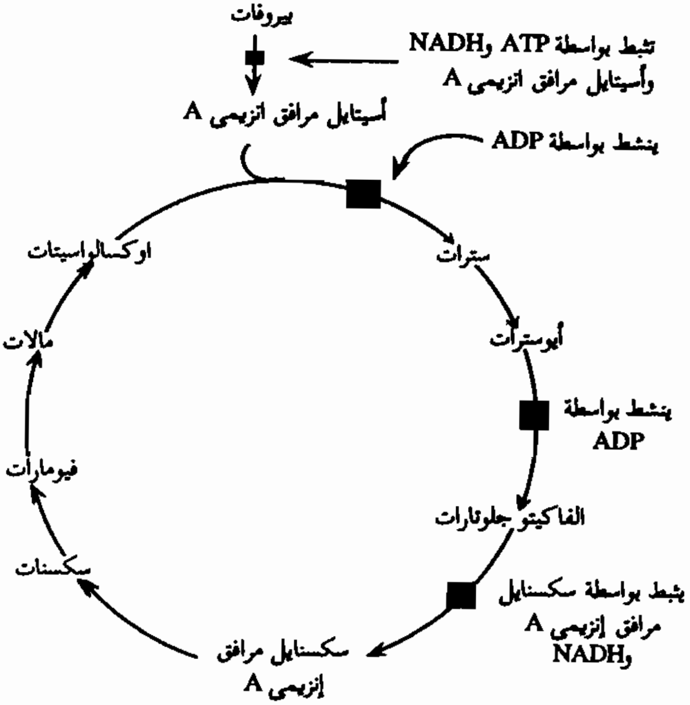
٣ ـ التنظيم بواسطة التحوير التساهمى : يصبح المتراكب الإنزيمى غير نشط بفسفرة باقى الحمض الأمينى سيرين فى عنصر البيروفات ديهيدروجنيز بواسطة ATP. وتزداد عملية الفسفرة بإرتفاع نسبة ATP/ADP و acetyl CoA و $NADH/NAD^+$، بينما تثبّط بواسطة البيروفات. ويتحول الإنزيم من الصورة غير النشطة إلى الصورة النشطة بإزالة مجموعة الفوسفات من الإنزيم والتى تتم بواسطة إنزيم فوسفاتيز phosphatase خاص.

تنظيم دورة حمض الستريك

بالإضافة إلى تنظيم دورة حمض الستريك عن طريق التحكم فى مستوى أسيتايل مرافق إنزيمى A الذى يتأكسد فى الدورة، فإنه يتم تنظيم معدّل الدورة ذاتها لمواجهة احتياجات الخلية من الطاقة. ويمثّل إنزيم سترات سنثتيز الذى يبنى السترات من الاوكسالو أسيتات وأسيتايل مرافق إنزيمى A موضع التحكم الرئيسى فى الدورة. فيعمل ATP كمثبط غير وضعى لإنزيم سترات سنثتيز حيث يعمل على زيادة ثابت ميكيلس (Km) للإنزيم بالنسبة لاسيتايل مرافق إنزيمى A. وعلى ذلك فإن زيادة ATP تؤدى إلى تشبع نسبة صغيرة من الإنزيم بواسطة أسيتايل مرافق إنزيمى A وتكوين كمية أقل من السترات.

نقطة التحكم الثانية هى إنزيم أيسو سترات ديهيدروجينيز، فينشط هذا الإنزيم بواسطة ADP الذى يزيد ألفة الإنزيم للمادة الخاضعة. بالمقابل يقوم NADH بتثبيط الإنزيم وذلك باحلاله المباشر بـ NAD^+ فى الإنزيم.

موضع التحكم الثالث فى دورة حمض الستريك هو المتراكب الإنزيمى الفا كيتوجلوتارات ديهيدروجنيز، والتحكم فى نشاط هذا الإنزيم مماثل بدرجة كبيرة لتنظيم نشاط المتراكب الإنزيمى بيروفات ديهيدروجنيز. فيثبّط المتراكب الإنزيمى الفاكيتو جلوتارات ديهيدروجنيز بنواتج التفاعل سكسنايل مرافق إنزيمى A و NADH، كذلك يثبّط بارتفاع شحنة الطاقة فى الخلية. وبصورة عامة يمكن القول أن دفع أسيتايل مرافق إنزيمى A فى دورة حمض الستريك ومعدّل الدورة ينخفض عندما تحتوى الخلية على مستوى مرتفع من ATP. وهذا التحكم يتم بميكانيكيات مختلفة متتابعة عند عدة مواضع فى الدورة (شكل ١٢ ـ ٦).



شكل ١٢ ـ ٦

مواضع التنظيم فى دورة حمض الستريك

المراجع

Goodwin, T. W. (ed.) : The Metabolic Roles of Citrate, Academic Press, New York, 1968.

Krebs, H. A. : "The History of the Tricarboxylic Acid Cycle," Perspect. Biol. Med., 14 : 154 - 170 (1970).

Lehninger, A. L. : Principles of Biochemistry, Worth, New York, 1982.

Lowenstein, J. M. (ed.) : Citric Acid Cycle : Control and Compartmentation, Dekker, New York, 1969.

Lowenstein, J. M. : "The Tricarboxylic Acid Cycle," pp 146 - 270 in d. M. Greenberg (ed.), Metaboic pathways, 3rd ed., vol. 1, Academic Press, New York, 1967.

Metzler, D. E. : Biochemistry : The Chemical Reactions of Living Cells, Academic Press, New York 1977.

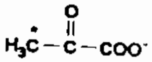
Srere, P. A. : "The Enymology of te Formation and Breakown of Citrate," Adv. Enymol., 43 : 57 - 101 (1975).

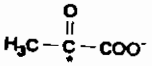
Strayer, L. : Biochemistry, 2nd. ed., Freeman, San francisco, 1981.

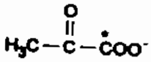
Zubay, G. (coord, author) : Biochemistry, Addison - Wesley, Reading, Mass., 1983.

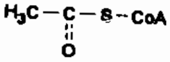
تماريــن

١ ـ ما هو مسار ذرات الكربون ١٤ (^{14}C) عندما يضاف كل من المركبات التالية إلى مستخلص خلوى يحتوى على الإنزيمات والعوامل المساعدة لمسار الإنحلال السكرى ودروة حمض الستريك والمتراكب الإنزيمى Pyruvate dehydrogenase (^{14}C مشار إليها بنجمة)

(أ) 

(ب) 

(جـ) 

(د) 

(س) جلوكوز ٦ ـ فوسفات معلم بالكربون ١٤ عند ١ ـ C.

٢ ـ تستخدم دورة حمض الستريك ثمانية إنزيمات لأكسدة أسيتايل مرافق إنزيمى A إلى CO_2 و H_2O

(أ) اكتب المعادلة المتزنة لكل تفاعل إنزيمى.

(ب) ماهى العوامل المساعدة المطلوبة لكل تفاعل إنزيمى؟

(جـ) لكل إنزيم حدد أى من الأوصاف التالية تحدد نوع التفاعل: Condensation (تكوين الرابطة C - C); dehydration (إضافة الماء)؛ decarboxylation (فقد CO_2)؛ أكسدة واختزال؛ الفسفرة على مستوى المادة الخاضعة و Isomeriation (تشكل).

٣ ـ ما هى $\Delta G^{\circ\prime}$ لأكسدة وحدة الاسيتايل فى اسيتايل مرافق إنزيمى A بواسطة دورة حمض الستريك.

٤ أكسدة المالات بواسطة NAD^+ لتكوين أوكسالو أسيتات هو تفاعل ماص للطاقة تحت الظروف القياسية ($\Delta G^{\circ\prime}$ = + ٧ كيلو سعر / مول). مع ذلك فإن التفاعل يسير بسرعة من المالات إلى الاوكسالو أسيتات لأن تركيز النواتج يكون صغير بالمقارنة بالمواد المتفاعلة. وبافتراض أن نسبة $[NAD^+]$ إلى [NAD] تساوى ٨ عند رقم حموضة ٧. فما هى أقل نسبة من المالات إلى الاوكسالو أسيتات ([malate] / [oxaloacete]) التى يمكن عندها أن تتكون الاوكسالو أسيتات من المالات

٤ ـ إنزيم Pyruvate carboxylase هو إنزيم مُنظِّم الذى ينشط بواسطة أسيتايل مرافق إنزيمى A. فسر لماذا يعتبر هذا التحكم مفيد للكائن الحى.

٥ ـ مركب فلوروأسيتات يحضر تجاريا حيث يستخدم فى مقاومة القوارض ويوجد أيضا فى نباتات جنوب أفريقيا. وبعد دخوله الخلية فإنه يتحول إلى فلورو أسيتايل مرافق إنزيمى A تحت حفز إنزيم acetate thiokinase

$$F-CH_2COO^- + CoA-SH + ATP \longrightarrow F-CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-S-CoA + AMP + PPi$$

وفى أحد التجارب لمعرفة تأثيره السام وجد حدوث انخفاض فى إمتصاص الجلوكوز وانخفاض معدّل الإنحلال السُّكَّرى وتراكم كل من جلوكوز ٦ـ فوسفات وفركتوز ٦ـ فوسفات وذلك عند وضع قلب الفأر فى محلول ٢٢, ميللى مولر فلورو أسيتات. وبفحص المركبات الوسيطة فى دورة حمض الستريك وجد أن تركيزها يكون أقل من الطبيعى ما عدا السترات التى ارتفع تركيزها عشرة أضعاف التركيز الطبيعى.

(أ) أين حدث التثبيط فى دورة حمض الستريك ؟ ما الذى جعل السترات تتراكم والمركبات الوسيطة الأخرى ينخفض تركيزها؟

(ب) يتحول فلورو اسيتايل مرافق إنزيمى A إنزيميا فى دوة حمض الستريك. ما هو تركيب الناتج الأيضى النهائى للفلورو أسيتات؟ لماذا يثبط دورة حمض الستريك؟ كيف يمكن التغلب على هذا التثبيط؟

(جـ) لماذا ينخفض امتصاص الجلوكوز ومعدل الإنحلال السُكّرِى.

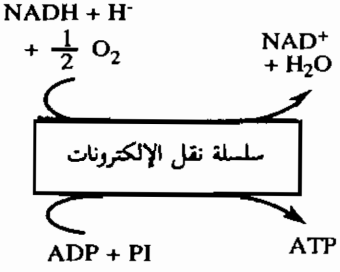
(د) لماذا يعتبر التسمم بالفورو أسيتات مميت؟

فصـــل ١٣

نقل الإلكترونات والفسفرة المصاحبة للأكسدة

Electron Transport And Oxidative Phosphorylation

المرافقات الإنزيمية المختزلة NADH و $FADH_2$ التى تتكون من الإنحلال السُكّرى ودورة حمض الستريك (وكذلك من أكسدة الأحماض الدهنية) هى جزيئات غنية بالطاقة لاحتواء كل منهما على زوج من الإلكترونات ذى جهد انتقال عالٍ. وعند انتقال هذه الإلكترونات إلى الأكسجين الجزيئى تتحرر كمية كبيرة من الطاقة التى تُستخدم فى تكوين جزيئات ATP. والعملية التى يتكون فيها ATP من ADP والفوسفات نتيجة لانتقال الإلكترونات من NADH و $FADH_2$ إلى الأكسجين الجزيئى بواسطة سلسلة من ناقلات الالكترونات تُعرف بالفسفرة المصاحبة للأكسدة ox- idative phosphorylation (شكل ١٣ ـ١)، وهذه العملية هى المصدر الرئيسى لجزيئات ATP فى الكائنا الهوائية. وأهم خصائص الفسفرة المصاحبة للأكسدة مايلى:



شكل ١٣ ـ ١

الفسفرة المصاحبة للأكسدة وهى العملية التى تستخدم فيها الطاقة المتحررة من أكسدة NADH أو $FADH_2$ فى سلسلة نقل الإلكترونات فى تكوين ATP.

١ــ دورة حمض الستريك ومسار أكسدة الأحماض الدهنية واللذان يُنتجان مُعظم جزيئات NADH و $FADH_2$ يُوجدان فى مادة الأساس matrix للميتوكوندريا mito-chondria قريباً من الغشاء الداخلى للميتوكوندريا الذى يحتوى على سلسلة نقل الاكترونات electron transport chain وإنزيمات الفسفرة phpsphorylation en-zymes.

٢ ـ أكسدة NADH يُنتج ثلاثة جزيئات ATP، بينما أكسدة $FADH_2$ يُنتج فقط جزيئان ATP.

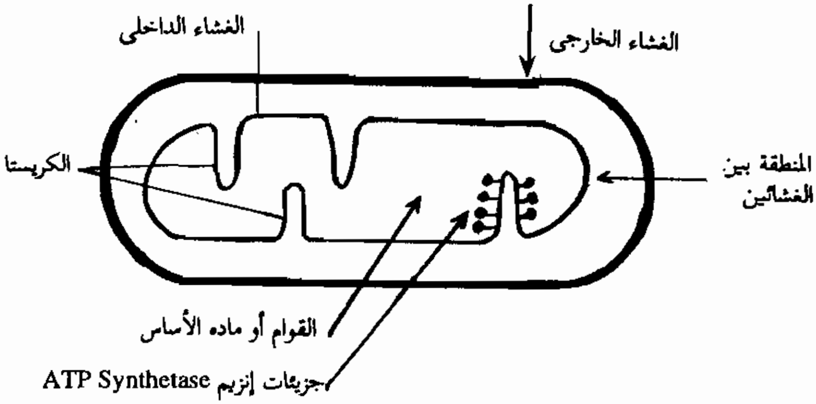
٣ ـ تحتوى سلسلة نقل الإلكترونات على عدد كبير من حاملات الإلكترونات، وانتقال الإلكترونات خطوة خطوة من NADH أو $FADH_2$ إلى الأكسجين الجزيئى يُؤدى إلى دفع بروتونات من مادة الأساس للميتوكوندريا بواسطة ثلاثة أنواع من المتراكبات الإنزيمية ويتولد بذلك جهد غشاء membrane potential (قوة دافعة بروتونية Proton motive Force). وبعودة البروتونات ثانية إلى مادة الأساس للميتوكوندريا يتكون ATP بواسطة متراكب إنزيمى خاص، وعلى ذلك فإن إذدواج coupling عملية الأكسدة مع الفسفرة تتم خلال المتدرج البروتونى Proton gradient عبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا.

٤ ـ تُعتبر عملية الفسفرة المصاحبة للأكسدة على درجة كبيرة من الأهمية فى توليد الطاقة فى الكائنات الهوائية، ويمكن توضيح ذلك بأحد الأمثلة الفعلية. فالشخص العادى يحتاج إلى ٢٨٠٠ كيلو سعر يوميا، وهذه الكمية من الطاقة تستمد من التحلل المائى تحت الظروف القياسية لحوالى ٣٨٤ مول (٢٨٠٠ ÷ ٧,٣) أو ١٩٠ كيلو ATP. مع ذلك فإن كمية ATP الموجودة حقيقة فى جسم الإنسان تبلغ ٥٠ جرام، وعلى ذلك فإن هذه الخمسين جرام يجب أن تتفكك إلى ADP والفوسفات ويعاد تكوينها عدة آلاف من المرات فى اليوم الواحد.

نقل الإلكترونات والفسفرة المصاحبة للأكسدة تتم فى الميتوكوندريا

تشغل الميتوكوندريا جزءاً كبيراً من سيتوبلازم الخلايا مميزة النواه، فتمثّل فى مجملها

حوالى $\frac{1}{5}$ حجم الخلية، بينما يتراوح عددها بين بِضْع مِئات إلى بِضْع ألآف. للميتوكوندريا شكل بيضاوى ويبلغ طولها حوالى ٢ميكروميتر وقطرها ٥, – ١ ميكروميتر. ولقد بدأ التعرف على التركيب الدقيق للميتوكوندريا عندما تم فصلها لأول مرة فى عام ١٩٤٨، حيث أكتشف أنها تحتوى على إنزيمات دورة كريبس وأكسدة الأحماض الدهنية وحاملات الإلكترونات والفسفرة المصاحبة للأكسدة. ولقد أوضح الفحص بالمجهر الالكترونى إحتواء الميتوكوندريا على إثنين من أنظمة الأغشية: غشاء خارجى وغشاء داخلى ذى انطواءات عديدة حيث ينثنى الغشاء فى سلسلة من النتوءات تدعى كريستا cristae. وعلى ذلك يوجد فى الميتوكوندريا اثنين من الحجرات المستقلة وهما المنطقة بين الغشاء الخارجى والداخلى ومادة الأساس matrix التى تحاط بالغشاء الداخلى (شكل ١٣ ـ ٢). تمثِّل سلسلة التنفس والتى تشمل سلسلة نقل الإلكترونات والفسفرة المصاحبة للأكسدة جزءاً متكاملاً من غشاء الميتوكوندريا الداخلى، بينما تتم معظم تفاعلات دورة حمض الستريك وأكسدة الأحماض الدهنية فى مادة الأساس للميتوكوندريا.



شكل ١٣ ـ ٢

قطاع فى الميتوكوندريا يوضح الأجزاء المختلفة فيها.

وبينما يكون الغشاء الخارجى للميتوكوندريا منفذاً لمعظم الجزيئات الصغيرة والأيونات، فإن الغشاء الداخلى غير منفذ تقريبا لكل الأيونات ومعظم الجزيئات غير المشحونة، لذلك

يحتوى الغشاء الداخلى للميتوكوندريا على أنظمة نقل متخصصة لنقل الجزيئات مثل البيروفات و ADP والأحماض الدهنية طويلة السلسلة عبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا.

تفاعلات نقل الإلكترونات هى تفاعلات أكسدة واختزال

سريان الإلكترونات من NADH أو $FADH_2$ إلى الأكسجين الجزيئى عبر حاملات الإلكترونات يشتمل على تفاعلات أكسدة واختزال بين حاملات الإلكترونات. فى هذه العملية تنخفض طاقة الإلكترونات بالتدريج بانتقالها من أحد الحوامل إلى الحامل الذى يلية إلى أن تصل إلى أقل قيمة لها عند استقبالها بالأكسجين الجزيئى، والطاقة الحرة التى تتحرر من تفاعلات الأكسدة والإختزال فى سلسلة نقل الإلكترونات تُستخدم فى تكوين ATP. لذلك يكون من الضرورى حساب التغير فى الطاقة الحرة لكل من تفاعلات الأكسدة والإختزال المنتجة للطاقة وتفاعل توليد ATP المستهلك للطاقة. وبينما يمكن تقدير التغير القياسى فى الطاقة الحرة ($\Delta G^{\circ\prime}$) لتحلل ATP من ثابت الاتزان، فإن تقدير $\Delta G^{\circ\prime}$ لتفاعل أكسدة واختزال يتطلب قياس جهد الأكسدة والاختزال redox potential ($E_0{}'$) للمواد المتفاعلة وهو تعبير عن ميل المركبات لاعطاء واستقبال الإلكترونات. ولكن قبل أن نوضح كيفية قياس جهد الأكسدة والاختزال دعنا الآن نوضح معنى تفاعل أكسدة واختزال.

يُعرف التفاعل الكيميائى الذى يشتمل على نقل الإلكترونات من أحد المتفاعلات إلى متفاعل آخر بتفاعل أكسدة واختزال، والمركب المانح للإلكترونات electron donor فى هذا التفاعل يُعرف بالعامل المختزل reducing agent، بينما المركب المستقبل للإلكترونات electron acceptor يُعرف بالعامل المؤكسد oxidizing agent. ويُشكل العامل المختزل والعامل المؤكسد زوج أكسدة واختزال redox Pair، وبذلك يمكن كتابة المعادلة العامة التالية لتفاعل أكسدة واختزال :

$$\text{Electron donor} \rightleftharpoons e^- + \text{electron acceptor}$$

أو

$$X^- \rightleftharpoons e^- + X$$

وأحد الأمثلة الخاصة هى :

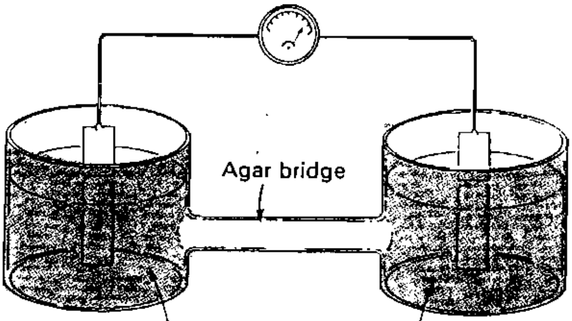
$$Fe^{2+} \rightleftharpoons e^- + Fe^{3+}$$

حيث يعمل أيون الحديدوز (Fe^{2+}) كمانح للإلكترون، وأيون الحديديك (Fe^{3+}) كمستقبل للإلكترونات. وبذلك يشكل Fe^{2+} و Fe^{3+} زوج أكسدة واختزال، أو بصورة عامة يشكل X^- و X زوج أكسدة واختزال.

ويمكن أن تنتقل الإلكترونات من جزئ إلى آخر فى أربعة صور مختلفة : (١) يمكن أن تنتقل مباشرة فى صورة إلكترونات (e^-)، (٢) يمكن أن تنتقل فى صورة ذرات هيدروجين $H^\cdot$، (٣) يمكن أن تنتقل فى صورة أيون هيدريد ($:H^-$)، (٤) يمكن أن يتم الانتقال بارتباط المادة المختزلة مع الأكسجين، وفى هذه الحالة يكون نقل الالكترونات ممثل فى هيئة إزاحة جزئية للاكترونات من المادة المختزلة فى إتجاه الأكسجين (صفحة ٣٤٤).

كل زوج أكسدة واختزال له جهد أكسدة واختزال قياسى مميّز

جهد الأكسدة والإختـزال مقياس كهروكيميائى يعبر عن ميل زوج أكسدة واختزال X^- و X (مثل NADH و NAD^+) لفقد الإلكترونات. ويمكن تعيين جهد الأكسدة والاختزال لأى زوج أكسدة واختزال بقياس القوة الدافعة الكهربية electromotive Force لنصف الخلية التى تحتوى على هذا الزوج بالنسبة لنصف خلية مرجع -refer ence cell (شكل ١٣ ـ ٣). تحتوى خلية العينة (زوج الأكسدة والاختزال) على قطب مغمور فى محلول تركيزه واحد مولر فى المادة المؤكسدة (X) وواحد مولر فى المادة المختزلة (X^-)، وتتكون نصف الخلية المرجع من قطب مغمور فى محلول تركيزه واحد مولر H^+ الذى يوجد فى حالة إتزان مع الهيدروجين الغازى ضغطه الجزيئى يساوى ضغط جوى واحد. توصل الأقطاب بمقياس الجهد، بينما يتم الاتصال الكهربى بين نصفى الخلية بواسطة قنطرة آجار. يتوقف سريان الإلكترونات إلى أو من قطب الهيدروجين عما إذا كان زوج المركّبات فى نصف الخلية الأخرى له ميل أكبر أو أقل من قطب الهيدروجين لاعطاء الإلكترونات. فإذا كان سريان الإلكترونات من نصف



شكل ١٣ ـ ٣

تنظيم الجهاز المستخدم فى قياس جهد الأكسدة والإختزال لزوج من العامل المؤكسد والعامل المختزل.

خلية العينة إلى نصف خلية الهيدروجين أى أن التفاعل الكلى يكون بالصورة التالية

$$X^- + H^+ \rightarrow X + {}^1/_2\, H_2$$

فإن التفاعلات فى نصفى الخلية هى كالآتى:

(نصف خلية العينة) $X^- \rightarrow + e^-$

(نصف الخلية المرجع) $H^+ + e^- \rightarrow {}^1/_2\, H_2$

وبذلك تتحرك الإلكترونات من نصف خلية العينة إلى نصف الخلية القياسية المرجع أى أن قطب خلية العينة يكون سالباً بالنسبة لقطب الخلية القياسية، وجهد الأكسدة والإختزال للزوج $X : X^-$ هو الفولت volt المشاهد عند بداية التجربة (وذلك عندما يكون تركيز X^- و X و H^+ واحد مولر)، أما جهد الأكسدة والإختزال للزوج $H_2 : H^+$ فقد اتفق على أن تكون قيمته صفر.

وتوضح هذه التجربة معنى جهد الأكسدة والإختزال، فجهد الأكسدة والإختزال السالب

يعنى أن المادة لها ميل قليل للإلكترونات بالمقارنة بـ H_2 كما يوضحها المثال السابق، وفى هذه الحالة يقال أن المادة لها جهد عالى لنقل الإلكترونات. جهد الأكسدة والإختزال الموجب من ناحية أخرى يعنى أن المادة لها ميل أكبر للإلكترونات بالمقارنة بـ H_2. فالعامل المختزل القوى (مثل NADH) له جهد أكسدة واختزال سالب، بينما العامل المؤكسد القوى (مثل O_2) له جهد أكسدة واختزال موجب. ويبين جدول (١٣ـ١) قيم جهد الأكسدة والإختزال القياس لعدد من أزواج الأكسدة والإختزال المهمة فى الأنظمة الحية.

جدول ١٣ ـ ١

جهد الأكسدة والإختزال القياسى E_0' لأزواج بعض المركبات

العامل المؤكسد	العامل المختزل	عدد الإلكترونات (n)	E_0' (فولت)
سكسنات + CO_2	الفاكيتوجلوتارات	٢	,٦٧
أسيتات	اسيتالدهيد	٢	,٦ـ
فيريدوكسين (مؤكسد)	فيريدوكسين (مختزل)	١	,٤٣ـ
NAD^+	NADH	٢	,٣٢ـ
$NADP^+$	NADPH	٢	,٣٢ـ
اسيتالدهيد	ايثانول	٢	,٢ـ
بيروفات	لاكتات	٢	,١٩ـ
اوكسالوأسيتات	فيومارات	٢	,١٨ـ
فيومارات	سكسنات	٢	,٠٣
سيتوكروم b (+٣)	سيتوكروم b (+٢)	١	,٠٧
آبى كوينون (مؤكسد)	آبى كوينون (مختزل)	٢	,١
سيتوكروم c (+٣)	سيتوكروم c (+٢)	١	,٢٢
Fe (+٣)	Fe (+٢)	١	,٧٧
$^1/_2\,O_2 + 2H^+$	H_2O	٢	,٨٢

لاحظ أن E_0' هى جهد الأكسدة والإختزال القياسى (رقم هيدروجينى ٧ و ٢٥°م وتركيز ١ مولر للمواد المتفاعلة) n هى عدد الإلكترونات المنقولة فى التفاعل و E_0' تشير إلى التفاعل الجزئى الذى يكتب فى الصورة التالية

العامل المؤكسد + e ← العامل المختزل

التغير فى الطاقة الحرة لتفاعل أكسدة واختزال

يُمكن حساب التغير القياسى فى الطاقة الحرة لتفاعل أكسدة واختزال وذلك من الفرق فى جهد الأكسدة والإختزال للمواد المتفاعلة. دعنا نأخذ تفاعل إختزال البيروفات كمثال.

(a) Pyruvate + NADH + H^+ $\rightleftharpoons$ lactate + NAD^+

جهد الأكسدة والإختزال لزوج المركبات NAD^+ : NADH يساوى –٣٢, فولت، ولزوج المركبات بيروفات : لاكتات يساوى –١٩, فولت، ولقد اتفق على أن جهود الأكسدة والإختزال تشير للتفاعلات الجزئية التى تكتب فى الصورة العامة التالية :

العامل المؤكسد + e^- ← العامل المختزل

وعلى ذلك فإن معادلة (a) يمكن أن توضع فى صورة معادلتين كما يلى:

(b) Pyruvate + $2H^+$ + $2e^-$ $\rightarrow$ Lactate   Eo` = -0.19 volt

(c) NAD^+ + H + $2e^-$ $\rightarrow$ NADH   Eo` = -0.32 volt

وبطرح التفاعل (c) من التفاعل (b) نحصل على التفاعل (a)، ويكون الفرق فى جهد الأكسدة والإختزال $\Delta E_0'$ للتفاعل مساوياً ١٣ ، فولت.

ويمكن الآن حساب التغير فى الطاقة الحرة القياسية لتفاعل إختزال البيروفات بواسطة NADH حيث يرتبط التغير القياسى فى الطاقة الحرة $\Delta G°'$ مع التغير فى جهد الأكسدة والإختزال القياسى $\Delta E_0'$ بالمعادلة التالية:

$$\Delta G°' = - n F \Delta E_0'$$

حيث n هى عدد الإلكترونات المنقولة فى التفاعل و F ثابت يُدعى فارادای (٢٣,٠٦٢ كيلو سعر/ فولت ـ مول) ويستخدم لتحويل وحدات الفولت إلى وحدات كيلو سعر. وفى تفاعل اختزال البيروفات n تساوى ٢, لذا فإن :

$$\Delta G°' = - 2 \times 23.062 \times 0.13$$

$$= - 6 \text{ Kcal / mol}$$

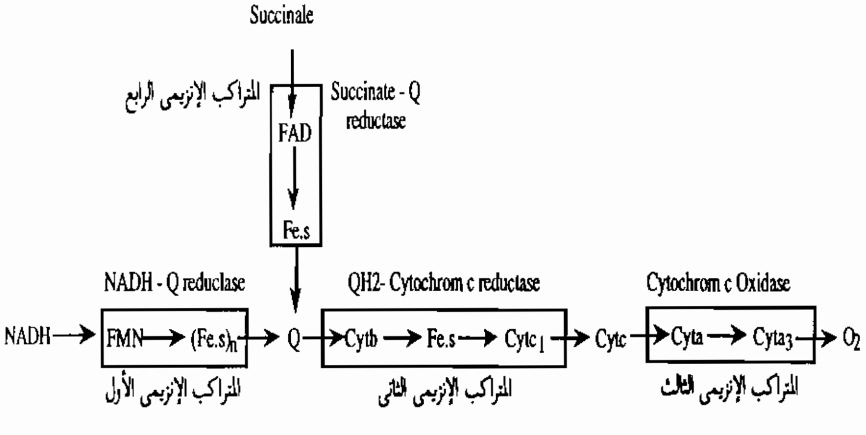
وبنفس الطريقة فإنه يمكن قياس التغير الكلى فى الطاقة الحرة القياسية عند مرور اثنين من الإلكترونات من الزوج $NADH / NAD^+$ (E_0' تساوى -٣٢, فولت) إلى الزوج $^1/_2\ O_2 / H_2O$ (E_0' تساوى + ٨٢, فولت):

$$\Delta G^{\circ\prime} = -2\ (23.062)\ [0.82 - (-0.32)]$$

$$= -52\ Kcal / mol$$

سلسلة نقل الإلكترونات تحتوى على عدد كبير من ناقلات الإلكترونات التى تقوم بنقل الإلكترونات من NADH و $FADH_2$ إلى الأكسجين الجزيئى

تُنقل الإلكترونات من NADH إلى الأكسجين الجزيئى خلال سلسلة مكوّنة من حوالى خمسة عشر من حاملات الإلكترونات التى تشمل الفلافينات flavins (FMN) ومعقدات الحديد والكبريت iron - sulfur (Fe.s) Complexes والكوينون quinones (Q) ومركبات الهيم hemes أو السيتوكرومات cytochromes (cyt) (شكل ١٣ ـ ٤).



شكل ١٣ ـ ٤

سلسلة نقل الإلكترونات موضحا فيها عناصر نقل الإلكترونات والمتراكبات الإنزيمية الأربعة (موضوعة فى المستطيلات).

وحاملات الإلكترونات المذكورة ما عدا الكوينون توجد فى صورة مرتبطة مع البروتينات

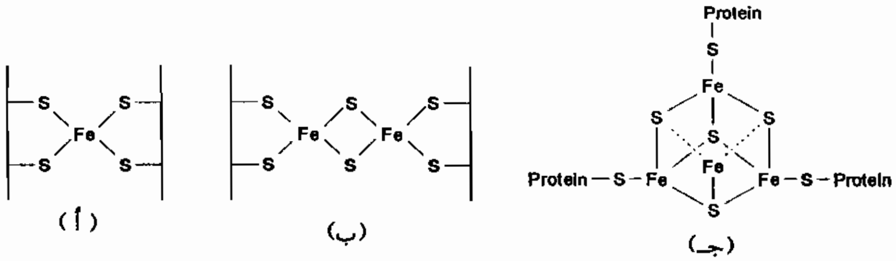
والتى تتجمع فى ثلاثة متراكبات إنزيمية هى (١) NADH - Q reductase (٢) QH_2.cytochrome c reductase و (٣) cytochrome coxidase. بالإضافة إلى ذلك يوجد متراكب إنزيمى رابع هو Succinate - Q reductase الذى ينقل الإلكترونات من السكسنات إلى الكوينون (Q) (شكل ١٣ ـ ٤).

المتراكب الإنزيمى NADH - Q reductase ينقل الإلكترونات من NADH إلى المرافق الإنزيمى Q

يشمل التفاعل الأول فى سلسلة نقل الإلكترونات أكسدة NADH بواسطة إنزيم NADH - Q reductase الذى يحتوى على الأقل على ١٦ سلسلة من عديد الببتيد. وفى هذا التفاعل ينقل الإلكترونان من NADH إلى فلافين أحادى النيوكليوتيد flavin mononucleotide (FMN) الذى يوجد مرتبطاً بالإنزيم حيث يتحول إلى الصورة المختزلة $FMNH_2$.

$$NADH + H^+ + FMN \rightarrow FMNH_2 + NAD^+$$

تُنتقل الإلكترونات بعد ذلك من $FMNH_2$ إلى سلسلة من متراكبات الحديد والكبريت (تختصر إلى Fe.S) وهى النوع الثانى من حاملات الإلكترونات فى المتراكب الإنزيمى NADH-Q reductase. لايوجد الحديد كجزء من مجموعة الهيم، ولذلك فإن بروتين الحديد والكبريت يُعرف أيضا ببروتين الحديد غير الهيمى. ولقد أوضحت الدراسات التى أُجريت فى الآونة الأخيرة أهمية متراكبات الحديد والكبريت فى تفاعلات الأكسدة والإختزال فى الأنظمة البيولوجية، كما أوضحت هذه الدراسات أيضا وجود ثلاثة أنواع من متراكبات الحديد والكبريت التى تختلف فى عدد ذرات الحديد والكبريت (شكل ١٣ ـ ٥). ويتم نقل الإلكترونات بين مراكز الحديد والكبريت عن طريق ذرة الحديد التى تتحول من الصورة المؤكسدة (Fe^{3+}) إلى الصورة المختزلة (Fe^{2+}) باستقبالها لأحد الالكترونات.

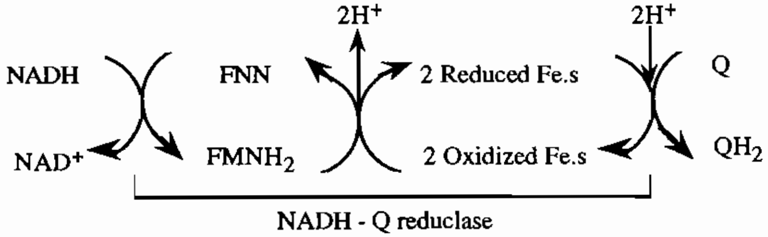


شكل ١٣ ـ ٥

الأنواع الثلاثة من متراكبات الحديد والكبريت

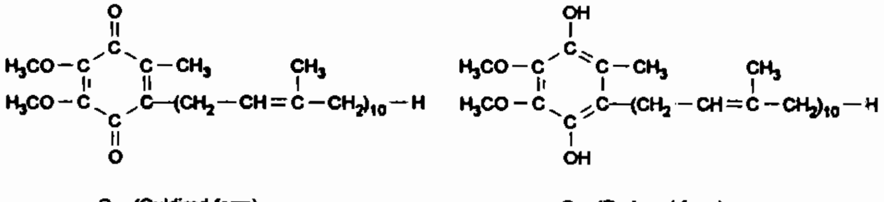
(أ) FeS (ب) $Fe_2.S_2$ (جـ) $Fe_4.S_4$ ولقد وجد أن إنزيم NADH - Q reductase يحتوى على نـوعين من هذه المراكز هما $Fe_2.S_2$ و $Fe_4.S_4$

تُنقل الإلكترونات بعد ذلك من مراكز الحديد والكبريت فى إنزيم FMDH - Q reductase إلى المرافق الإنزيمى Q (يختصر إلى Q).



والمرافق الإنزيمى Q الذى يعرف أيضا بآبى كوينون Ubiquinone هو أحد مشتقات الكوينون ويحتوى على مجموعة أيسوبرونيد isoprenoid طويلة. وتختلف عدد وحدات الأيسوبرين فى الكوينون بأختلاف نوع الكائن الحى، والصورة الأكثر انتشاراً فى الثدييات تحتوى على عشرة وحدات أيسوبرين ولذلك يُرمز لها بـ Q_{10} أو CoQ_{10}. ومجموعة الأيسوبرونيد الجانبية تجعل المرافق الإنزيمى Q غير قطبى، وبذلك يستطيع الانتشار بسهولة فى الطور غير القطبى فى غشاء الميتوكوندريا الداخلى. المرافق الإنزيمى Q هو

حامل الإلكترونات الوحيد فى سلسلة التنفس الذى لايرتبط بقوة أوتساهميا مع البروتينات، وفى الحقيقة فإنه يعمل كحامل متحرك بين الفلافوبروتينات والسيتوكرومات.



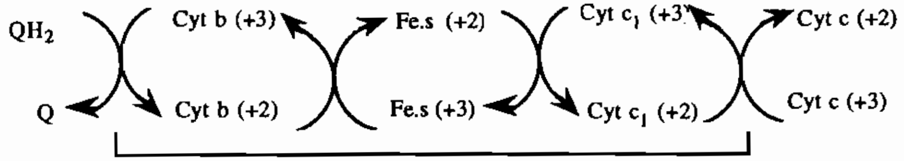
وظيفة المرافق الإنزيمى Q ليس فقط استقبال الإلكترونات من NADH - Q reductase، ولكن أيضا استقبال الإلكترونات من إنزيمات الديهيدروجنيز التى تحتوى على مجموعة فلافين خاصة مثل Succinate dehydrogenase و Fatty acyl - CoA dehydrogenase. وإنزيم Succinate dehydrogenase بخلاف إنزيمات دورة حمض الستريك الأخرى يعتبر جزءاً متكاملاً من غشاء الميتوكوندريا الداخلى حيث يرتبط بالغشاء عن طريق أحد بروتينات الحديد والكبريت. ويشكّل بروتين سكسنات ديهيدروجنيز وبروتين الكبريت والحديد المتراكب الإنزيمى Succinate - Q reductase وهو المسئول عن نقل الإلكترونات من السكسنات إلى المرافق الإنزيمى Q.

المتراكب الإنزيمى QH_2 - Cytochrome c reductase ينقل الإلكترونات من المرافق الإنزيمى Q إلى السيتوكروم C

كل حاملات الإلكترونات بين المرافق الإنزيمى Q والأكسجين هى سيتوكرومات ماعدا حامل بروتينى واحد يحتوى على مركز حديد ـ كبريت. والسيتوكروم هو بروتين ناقل للإكترونات يحتوى على مجموعة هيم كمجموعة مرتبطة، وترجع قدرة السيتوكرومات على نقل الإلكترونات إلى إمكانية وجود ذرة الحديد فى صورة الحديدوز المختزلة (Fe^{2+}) وصورة الحديديك المؤكسدة (Fe^{3+}) أثناء نقل الإلكترونات. ومجموعة الهيم مثل مركز الحديد والكبريت هى ناقل لإلكترون واحد، بالمقارنة فإن NADH والفلافين والمرافق الإنزيمى Q هى حاملات لاثنين من الإلكترونات، وعلى ذلك فإن الصورة المختزلة

للمرافق الإنزيمى Q تنقل اثنين من الإلكترونات إلى جزيئين من السيتوكروم b وهو حامل الإلكترون التالى فى سلسلة نقل الإلكترونات.

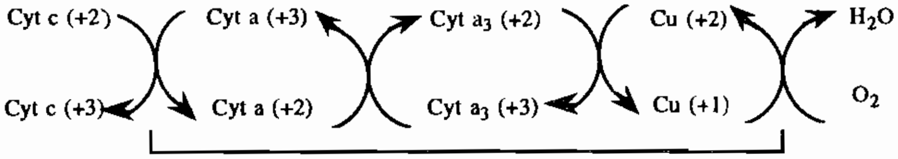
يوجد خمسة سيتوكرومات بين المرافق الإنزيمى Q المختزل (QH_2) والأكسجين فى سلسلة نقل الإلكترونات. وسيتوكروم b وسيتوكروم C_1 بالإضافة إلى أحد بروتينات الحديد والكبريت تمثل عناصر المتراكب الإنزيمى -QH_2 - Cytochrome c reduc tase، الذى يقوم بنقل الإلكترونات من QH_2 إلى سيتوكروم c.



QH2 - Cytochrome c reduclase

المتراكب الإنزيمى Cytochrome c Oxidase ينقل الإلكترونات إلى الأكسجين مع تكوين الماء

تُنقل الإلكترونات بعد ذلك من سيتوكروم c المختزل إلى المتراكب الإنزيمى -cytoch rome c oxidase. ووظيفة السيتوكروم c مماثلة لوظيفة المرافق الإنزيمى Q حيث يعمل كحامل للإلكترونات بين المتراكبات الإنزيمية فى سلسلة التنفس.



cytochrome c Oxidase

تنقل الإلكترونات إلى سيتوكروم a فى المتراكب الإنزيمى cytochrome c oxidase ثم إلى سيتوكروم a_3 الذى يحتوى أيض على نحاس (Cu) حيث تتناوب ذرة النحاس بين الصورة المؤكسدة (+٢) والصورة المختزلة (+١) بنقلها للإلكترونات من سيتوكروم a_3 إلى الأكسجين الجزيئى. يحتاج تكوين الماء إلى أربع الكترونات بينما مجموعات الهيم

حاملة لإلكترون واحد، وليس من المعروف فى الوقت الحالى كيف تتجمع أربعة الكترونات لاختزال جزئ الأكسجين.

$$O_2 + 4\,H^+ + 4e^- \rightarrow 2\,H_2O$$

نقل الإلكترونات عبر سلسلة نقل الإلكترونات يُولد كمية كبيرة من الطاقة الحرة التى تستخدم فى فسفرة الأدينوزين ثنائى الفوسفات

تقوم سلسلة نقل الإلكترونات (أو سلسلة التنفس) بأكسدة المرافقات الإنزيمية المختزلة NADH و $FADH_2$ وذلك بنقل إلكتروناتها إلى الأكسجين الجزيئى، ويمكن التعبير عن هذه العملية بالتفاعلين الإجماليين التاليين:

$$NADH + H^+ + {}^1/_2\,O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O \qquad \Delta G^{o\prime} = -\,52.6\ Kcal/mol$$

$$FADH_2 + {}^1/_2\,O_2 \rightarrow FAD + H_2O \qquad \Delta G^{o\prime} = -\,43\ Kcal/mol$$

وتشير هذه المعادلات إلى أن سلسلة نقل الإلكترونات ليست مسئولة فقط عن أكسدة المرافقات الإنزيمية واستهلاك الأكسجين ولكنها أيضا مسئولة عن توليد الماء الذى يُمثل مع ثانى أكسيد الكربون الناتج من دورة كريبس النواتج النهائية لأيض الطاقة الهوائى. لكن أهم خصائص هذه التفاعلات مع ذلك هو كمية الطاقة الحرة الكبيرة التى تنفرد من أكسدة NADH و $FADH_2$. وكما أوضحنا فى الجزء السابق فإن الإلكترونات لا تُنقل مباشرة من المرافقات الإنزيمية إلى الأكسجين الجزيئى، ولكن يتم الإنتقال فى خطوات عن طريق سلسلة نقل الإلكترونات، وبهذه الطريقة فإن الفرق الكلى فى الطاقة الحرة لهذا التفاعل يتوزّع خلال سلسلة من المركّبات الوسيطة، وتتحرر هذه الطاقة فى أجزاء وهذا يزيد فرصة إستخدام هذه الطاقة إلى الحد الأقصى فى تكوين جزيئات ATP بدلا من أن تتحرر إلى البيئة فى صورة حرارة.

الأكسدة والفسفرة تزدوج بواسطة متدرج بروتونى عبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا

لقد تركز اهتمامنا حتى هذه النقطة على سريان الإلكترونات من NADH (أو $FADH_2$) إلى الأكسجين الجزيئى وهى العملية المنتجة للطاقة.

$$NADH + H^+ + {}^1/_2\, O_2 \rightleftharpoons NAD^+ + H_2O \qquad \Delta G^{\circ\prime} = -52.6\ Kcal / mol$$

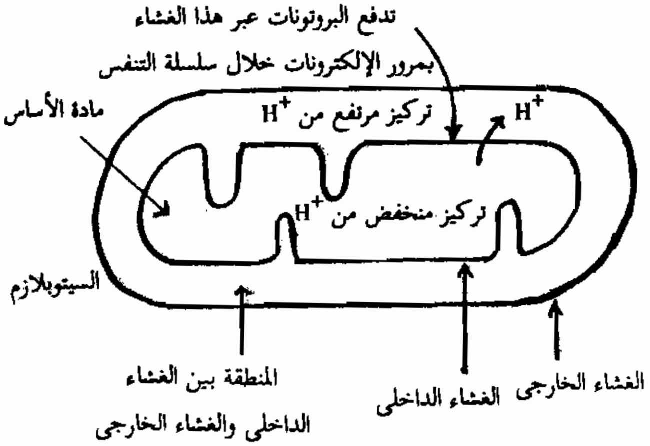
وهذه الطاقة الحرة فى الحقيقة لا تتبدد ولكنها تُستخدم فى تكوين ATP .

$$ADP + P_i + H^+ \rightleftharpoons ATP^+ + H_2O \qquad \Delta G^{\circ\prime} = +7.3\ Kcal / mol$$

والسؤال الآن هو كيف تزدوج أكسدة NADH (أو $FADH_2$) مع فسفرة ADP لتكوين ATP ؟. أُقترح فى بادئ الأمر أن الطاقة المتحررة من نقل الإلكترونات تُستخدم فى تكوين مركبات وسيطة غنية فى الطاقة التى تعمل كمواد بادئة لتكوين ATP ، وهذه النظرية الإفتراضية والتى تُدعى بالإذدواج الكيميائى chemical coupling ـ ارتكزت فى صياغتها على ميكانيكية الفسفرة على مستوى المادة الخاضعة substrate level phosphorylation ، والمثال الواضح لذلك هو تكوين المركب الغنى بالطاقة ١ ، ٣ـ ثنائى فوسفو جليسرات فى الإنحلال السُّكرى الذى يُستخدم بعد ذلك فى فسفرة ADP وتكوين ATP . الإقتراح الثانى فى تفاعل اذدواج الطاقة يفترض حفظ طاقة الأكسدة فى صورة تغير فى الهيئة البنائية conformational change فى بروتينات غشاء الميتوكوندريا الداخلى التى تدفع بدورها تكوين ATP . مع ذلك فإن المحاولات العديدة التى بُذلت لفترة طويلة لفصل هذه المركبات الوسيطة الغنية بالطاقة لم تكلل بالنجاح.

النظرية البديلة التى أُقترحت عام ١٩٦١ بواسطة بيتر ميتشيل Peter Mitchel ، هى نظرية الدفع الكيميائى chemiosmosis. وتفترض هذه النظرية أن اذدواج نقل الإلكترونات وتكوين ATP يتم بواسطة متدرج من البروتونات (أيونات الهيدروجين) Proton gradient وليس بواسطة مركبات وسيطة غنية بالطاقة. وبناء على هذه النظرية فإن سريان الإلكترونات خلال سلسلة التنفس يُؤدى إلى ضخ (دفع) Pumping البروتونات من مادة الأساس matrix للميتوكوندريا خلال الغشاء الداخلى إلى الجانب

المقابل للسيتوبلازم، ويصبح بذلك تركيز أيونات الهيدروجين أكبر فى جانب السيتوبلازم مع نشوء جهد كهروكيميائى electrochemical Potential للغشاء الذى يكون موجب على جانب السيتوبلازم (شكل ١٣ ـ ٦). هذه القوة الدافعة البروتونية تدفع بناء ATP بواسطة المتراكب الإنزيمى ATPase، وفى هذا النموذج فإن سلسلة نقل الالكترونات تتفاعل مع نظام بناء ATP فقط خلال جهد الغشاء.



شكل ١٣ ـ ٦

المتدرج البروتونى وجهد الغشاء عبر غشاء الميتوكوندريا الداخلى الذى ينشأ بسريان الإلكترونات خلال سلسلة التنفس.

ولقد دُعِّمت نظرية الدفع الكيميائى بعدد كبير من المشاهدات التجريبية

١ـ يُعتبر الغشاء الداخلى الكامل للميتوكوندريا جزءاً متكاملاً من ميكانيكية الازدواج، فلا تكتمل عملية الإزدواج عند إنشطار الغشاء الداخلى للميتوكوندريا.

٢ ـ يوجد كل من حاملات الإلكترونات ونظام بناء ATP فى تنظيم محدد خلال غشاء الميتوكوندريا الداخلى.

٣ ـ وجود نظام مغلق محاط بالغشاء الداخلى للميتوكوندريا يكون ضرورى للفسفرة المصاحبة للأكسدة، فلا يتم اذدواج بناء ATP مع نقل الإلكترونات فى التحضيرات الذائبة أو فى أجزاء الأغشية التى لا تحتوى على نطاق غشائى مغلق.

٤ ـ ينشأ متدرج من البروتونات عبر غشاء الميتوكوندريا الداخلى أثناء نقل الإلكترونات، فالرقم الهيدروجينى فى الخارج أقل بـ ١,٤ وحدة عن الداخل، وجهد الغشاء يساوى ١٤, فولت ويكون الجانب الخارجى للغشاء موجب. ويشتمل الجهد الكهروكيميائى (ΔP) الناشئ عن دفع البروتونات إلى الخارج على عنصرين هما جهد الغشاء ($\Delta\psi$) ومتدرج تركيز أيونات الهيدروجين (ΔpH):

$$\Delta P = \Delta\psi - Z\,\Delta pH$$

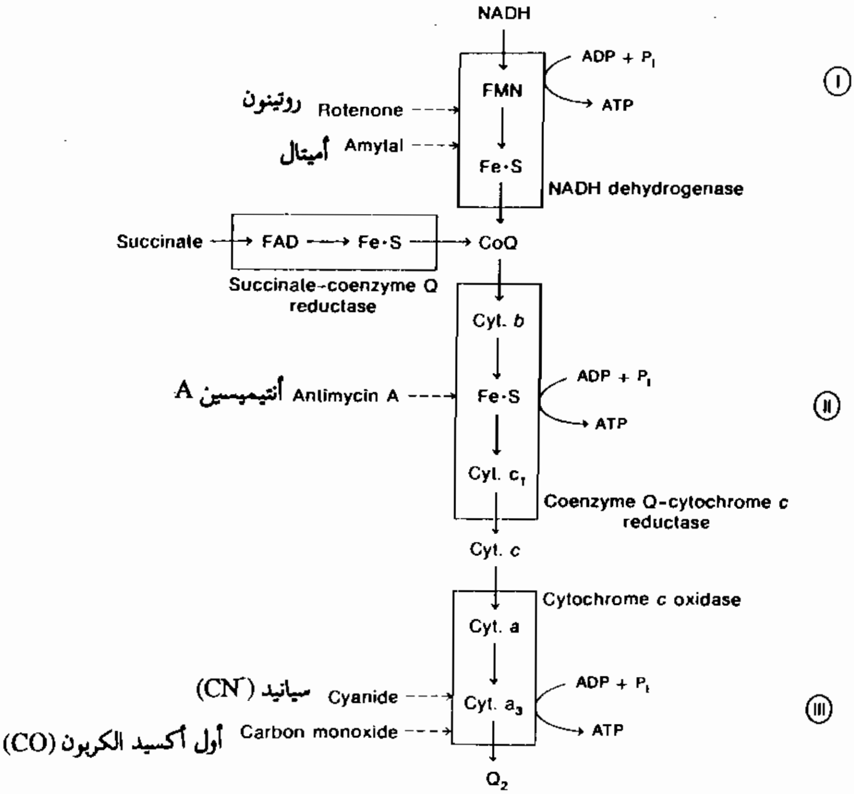
والحد Z عامل لتحويل وحدات الرقم الهيدروجينى إلى وحدات الفولت (V).

متدرج البروتون ينشأ عند ثلاثة مواضع فى سلسلة التنفس

يُعتقد أن سريان الإلكترونات من NADH إلى O_2 خلال سلسلة التنفس يدفع أيونات الهيدروجين من جانب مادة الأساس عبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا إلى الجانب الآخر عند ثلاثة مواضع. ويُستخدم متدرج أيونات الهيدروجين الذى ينشأ عند كل موضع فى تكوين جزئ ATP (شكل ١٣ ـ ٧)، ولقد أمكن التعرف على هذه المواضع بعدة طرق تجريبية:

١ ـ مقارنة عدد جزيئات ATP التى تنتج من أكسدة الأيضات المختلفة: وجد أن أكسدة NADH تُعطى ثلاثة جزيئات ATP، بينما أكسدة $FADH_2$ تعطى جزيئين ATP، فتدخل الإلكترونات من $FADH_2$ إلى سلسلة نقل الإلكترونات عند المرافق الإنزيمى Q الذى يوجد عند مستوى طاقة أقل من موضع الفسفرة الأول. يتكوّن أيضا جزئ ATP واحد من أكسدة الأسكوربات التى تعطى إلكتروناتها إلى سيتوكروم c الذى يوجد عند مستوى طاقة أقل من موضع الفسفرة الثانى. وتُعرّف النسبة P/O بأنها عدد جزيئات الفوسفات غير العضوية التى تتحول إلى الصورة العضوية لكل جزئ أكسجين يُستهلك، ولذلك فإنها تُستخدم كمقياس للفسفرة المصاحبة للأكسدة. فالنسبة P/O لأكسدة NADH و $FADH_2$ والأسكوربات هى ٣ و ٢ و ١ على التوالى.

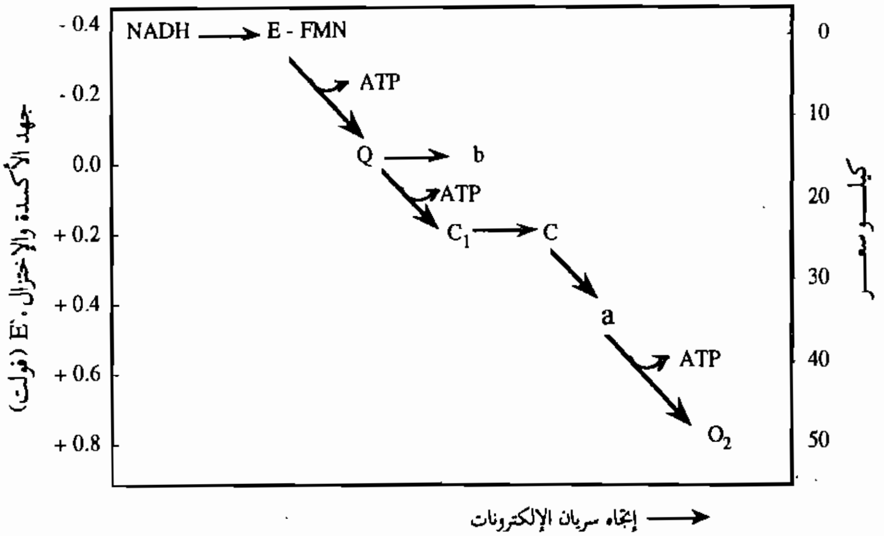
٢ ـ حساب $\Delta G^{o\prime}$: يمكن تحديد مواضع بناء ATP فى سلسلة التنفس وذلك من التغير فى الطاقة الحرة القياسية لنقل الإلكترونات بين المركبات الوسيطة فى السلسلة



شكل ١٣ ـ ٧

تنظيم حاملات الإلكترونات فى سلسلة التنفس ومواضع تكوين ATP.

(شكل ١٣ ـ ٨). فالتغير فى الطاقة الحرة القياسية ($\Delta G^{o`}$) لنقل الإلكترونات من NADH إلى مركز الحديد والكبريت فى المتراكب الإنزيمى NADH - Q reductase يساوى -١٢ كيلو سعرا مول، ومن سيتوكروم b إلى سيتوكروم c_1 فى المتراكب الإنزيمى QH_2 - Cytochrome c reducatse يساوى -١٠ كيلو سعرا مول، ومن سيتوكروم a إلى الأكسجين فى المتراكب الإنزيمى Cytochrome c Oxidase يساوى -٢٤ كيلو سعرا مول. وهذه التفاعلات تنتج طاقة حرة كافية لبناء ATP تحت الظروف القياسية ($\Delta G^{o`}$ = -٧,٣ كيلو سعر / مول)، بينما تكون قيمة $\Delta G^{o`}$ لتفاعلات نقل الإلكترونات الأخرى صغيرة لا تكفى لبناء ATP.



شكل ١٣ ـ ٨

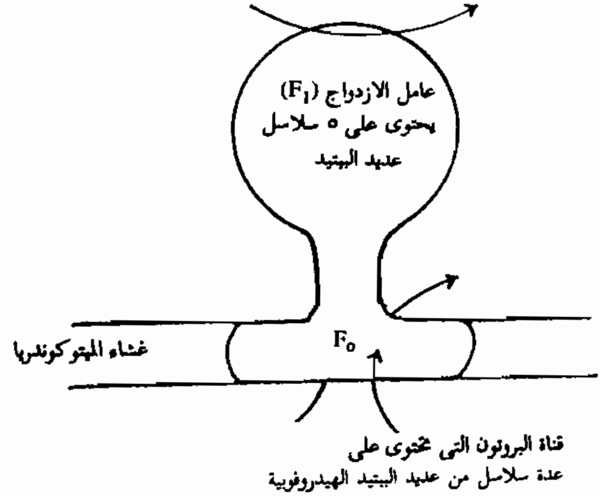
إتجاه سريان الإلكترونات والطاقة الناتجة من سلسلة التنفس. هناك ثلاثة خطوات فى السلسلة تنتج كمية كبيرة من الطاقة الحرة تكفى لفسفرة ADP وتكوين ATP.

٣ ـ استخدام بعض المثبطات المتخصصة لسريان الإلكترونات: ساعد استخدام بعض المثبطات المتخصصة التى تعمل عند مواضع مختلفة فى سلسلة نقل الإلكترونات فى تحديد مراكز بناء ATP (شكل ١٣ ـ ٧). وأهم هذه المثبطات هى (١) روتينون rote-non الذى يوقف سريان الإلكترونات من NADH إلى Q، بالمقارنة فإن هذا المثبط لا يتداخل مع أكسدة السكسنات لأن الإلكترونات من هذه المادة تدخل سلسلة الإلكترونات بعد موضع التثبيط بالروتينون، (٢) المضاد الحيوى أنتيميسين (Antimycin A(A الذى يوقف سريان الإلكترونات من سيتوكروم b إلى سيتوكروم c_1 وبذلك يمنع بناء ATP المرتبط بمتدرج البروتون عند الموضع الثانى. ويمكن عبور هذا المثبط بإضافة الأسكوربات التى تعطى إلكتروناتها إلى سيتوكروم c، وبذلك يستمر سريان الإلكترونات من سيتوكروم c إلى الأكسجين مع بناء ATP المرتبط بمتدرج البروتون عند الموضع الثالث، (٣) واخيراً فإنه يمكن إيقاف سريان الإلكترونات من Cytochtome Oxidase

إلى الإكسجين بواسطة أيونات السيانيد (CN^-) وأول أكسيد الكربون (CO)، ويؤدى ذلك إلى عدم حدوث الفسفرة المرتبطة بمتدرج البروتون عند الموضع الثالث.

رجوع البروتونات ثانية إلى مادة الأساس خلال قناة البروتون يدفع تكوين ATP

نعود الآن إلى موضوع إستخدام الطاقة المخزنة فى متدرج البروتون لتكوين ATP، فالطاقة الناتجة من سريان الإلكترونات فى سلسلة التنفس تحفظ فى صورة جهد كهروكيميائى لمتدرج البروتون الذى يستخدم بدوره فى فسفرة ADP وتكوين ATP. تكوين ATP من ADP والفوسفات يحفز بواسطة إنزيم ATP synthetase (يدعى أيضا F_0 F_1 AT-Pase) الذى يوجد فى الغشاء الداخلى للميتوكوندريا. ويحتوى هذا الإنزيم على عنصرين هما عامل الإذدواج (F_1) coupliimg factor وقناة البروتون Proton chan-nel (F_0). وتحتوى وحدة عامل الإذدواج (F_1) على خمس أنواع من سلاسل عديد الببتيد (شكل ١٣ ـ ٩)، التى ترتبط عن طريق ساق قصيرة بقناة البروتون (F_0) التى تكون مغمورة فى الغشاء الداخلى للميتوكوندريا. تحتوى الوحدة (F_0) من ناحية أخرى على أربع سلاسل من عديد الببتيد الهيدروفوبية.

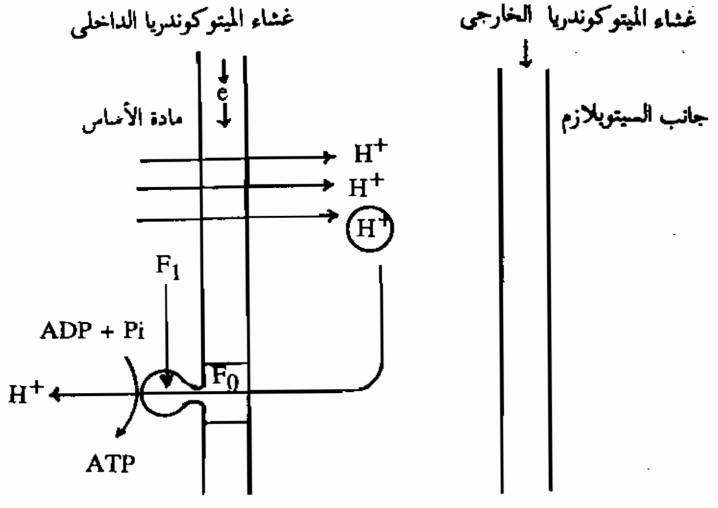


شكل ١٣ ـ ٩

تركيب إنزيم ATP synthetase (F_1 F_0 ATPase)

ولقد أمكن فصل عامل الإذدواج F_1 من الغشاء الداخلى للميتوكوندريا بواسطة Racker ومرافقوه عام ١٩٦٠، حيث وجدوا أن عامل الإذدواج بمفرده لا يستطيع تكوين ATP من ADP والفوسفات، ولكن له القدرة على تحليل ATP إلى ADP والفوسفات ولذلك يُدعى F_1 ATPase. فى نفس الوقت وجد أن الغشاء الداخلى للميتوكوندريا بعد فصل عامل الإذدواج باحتراس له القدرة على نقل الإلكترونات ولكن ليس له القدرة على بناء ATP، ولكن عند إضافة عامل الإذدواج ثانية إلى الغشاء الداخلى فإنه يستعيد قدرته على إذدواج نقل الإلكترونات مع بناء ATP.

وسريان البروتونات خلال القناة F_0 من جانب السيتوبلازم إلى جانب مادة الأساس يُؤدى إلى بناء ATP بواسطة F_1 (شكل ١٣ ـ ١٠). ولقد افترضت ميكانيكيتين



شكل ١٣ ـ ١٠

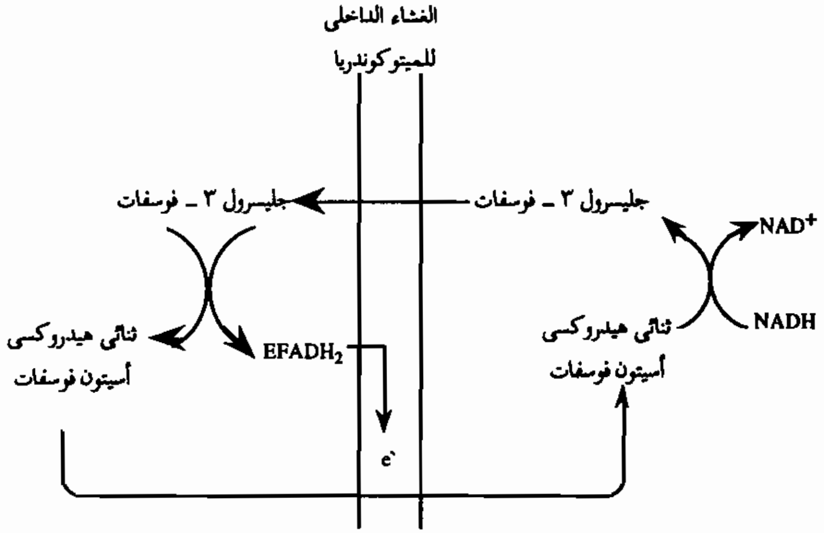
ميكانيكية الفسفرة المصاحبة للأكسدة عند سريان الإلكترونات المرتفعة فى الطاقة خلال سلسلة نقل الإلكترونات إلى مستوى طاقة أقل فإن البروتونات تدفع من مادة الأساس إلى الخارج وينشأ عن ذلك جهد كهروكيميائى عبر الغشاء الداخلى والذى يدفع بدوره البروتونات عكسيا إلى مادة الأساس خلال نظام بناء ATP الذى يستخدم طاقة سريان البروتونات فى بناء ATP من ADP والفوسفات.

لتوضيح إذدواج بناء ATP مع سريان البروتونات. أحد الاقتراحات يفترض أن تدفق البروتونات يوثر مباشرة على مركز بناء ATP وذلك بتنشيط مجموعة الفوسفات التى تهاجم فى نفس الوقت بواسطة ADP لتعطى ATP. والإقتراح الآخر هو أن تدفق البروتون ربما يزدوج مع بناء ATP عن طريق تغيرات فى الهيئة البنائية التى تنتقل خلال المتراكب الإنزيمى.

الإلكترونات من NADH السيتوبلازمى تدخل الميتوكوندريا بواسطة نظام نقل خاص

الميتوكوندريا السليمة غير منفذة لـ NADH و NAD^+، كيف يمكن إذن أكسدة NADH السيتوبلازمى بواسطة سلسلة التنفس؟. فمن المعروف أن NADH يتكون من NAD^+ باستقبال الإلكترونات الناتجة من الإنحلال السُكّرى، ويجب إعادة توليد NAD^+ بصورة مستمرة لكى يستمر مسار الإنحلال السُكّرى. يتم ذلك بنقل الإلكترونات من NADH (وليس NADH بذاته) عبر الغشاء الداخلى للمتيوكوندريا. فى معظم الأنسجة يتم نقل الإلكترونات من NADH خلال غشاء الميتوكوندريا الداخلى بواسطة نظام فوسفات الجليسرول. وأولى التفاعلات فى نظام النقل هذا (شكل ١٣ ـ ١١) هو نقل الإلكترونات من NADH إلى ثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات الذى يتحول إلى جليسرول ٣ـ فوسفات، يحفز هذا التفاعل الذى يتم فى السيتوسول إنزيم جليسرول ٣ـ فوسفات ديهيدروجنيز glycerol 3- phosphate dehydrogenase. يدخل جليسرول ٣ـ فوسفات (حامل الإلكترونات) إلى الميتوكوندريا حيث يعاد أكسدته فى مادة الأساس إلى ثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات بواسطة FAD فى إنزيم الديهدروجنيز المرتبط بالغشاء الداخلى للميتوكوندريا. ثم ينتقل ثنائى هيدروكسى استيون فوسفات المتكون إلى السيتوسول حيث يقوم بدورة جديدة.

تنقل الفلافين المختزلة إلكتروناتها إلى سلسلة التنفس عند مستوى المرافق الإنزيمى Q، ويتبع ذلك تكوين جزيئين ATP وليس ثلاثة جزيئات لكل جزئ NADH سيتوبلازمى عند نقل إلكتروناته إلى سلسلة التنفس بواسطة نظام فوسفات الجليسرول.



شكل ١٣ ـ ١١

نظام فوسفات الجليسرول الخاص بنقل الإلكترونات من NADH فى السيتوسول إلى داخل الميتوكوندريا

فى القلب والكبد تُنقل الإلكترونات من NADH السيتوبلازمى إلى الميتوكوندريا بواسطة نظام من المالات والأسبارتات، فتنتقل الإلكترونات من NADH فى السيتوسول إلى الاوكسالو أسيتات التى تتحول إلى المالات. ثم تعبر المالات الغشاء الداخلى للميتوكوندريا حيث يُعاد أكسدتها فى مادة الأساس مع توليد NADH والاوكسالو أسيتات. لا تستطيع الاوكسالو اسيتات الرجوع خلال غشاء الميتوكوندريا الداخلى لذلك تتحول الأوكسالو أسيتات بتفاعل نقل مجموعة الأمينو إلى الأسبارتات التى يمكن أن تعبر الغشاء الداخلى، ويكون التفاعل الإجمالى لنظام المالات ـ الأسبارتات هو :

$$NADH + NAD^+ \rightleftharpoons NAD^+ + NADH$$

هذا النظام بالمقارنة بنظام فوسفات الجليسرول هو عملية عكسية، وبالتالى فإن NADH يُدفع إلى الميتوكوندريا بواسطة نظام المالات ـ الأسبارتات فقط عندما تكون نسبة $NADH / NAD^+$ فى السيتوسول أعلى من النسبة فى مادة الأساس للميتوكوندريا. بالإضافة إلى ذلك فإن NADH المنقول بهذا النظام ينتج عنه تكوين ثلاثة جزيئات ATP .

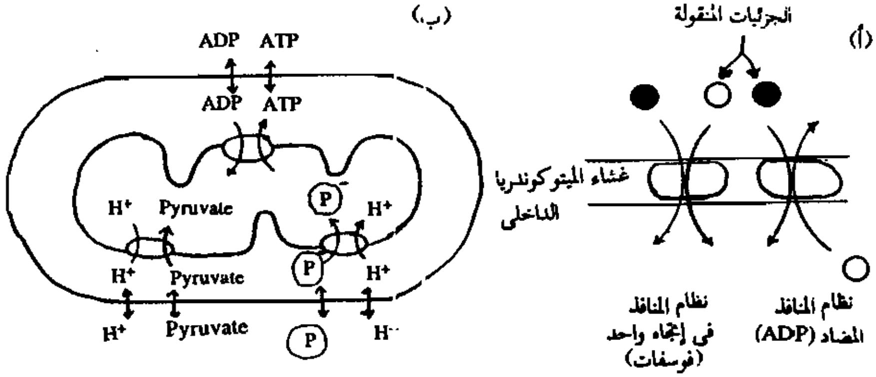
تحتوى الميتوكوندريا على أنظمة نقل متخصصة للأيونات والأيضات

يعتبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا غير منفذ ليس فقط لأيونات H^+ و OH^- و K^+ ولكن أيضا لعدد كبير من الأيونات الأخرى والمركبات ذات الشحنات الأيونية. ونظرا لأن إنزيمات دورة حمض الستريك وتفاعلات الأيض الأخرى توجد فى مادة الأساس للميتوكوندريا فيجب أن تُمد بتركيز كبير من الأيضات، كما يجب أن يُمد نظام بناء ATP بالفوسفات و ADP. وهذا يعنى ضرورة عبور عدد كبير من المركبات ذات الشحنات الأيونية عبر غشاء الميتوكوندريا الداخلى غير المنفذ لهذه المركبات. ومن الثابت أنه يتم تبادل المركبات بين مادة الأساس والسيتوسول بواسطة بروتينات نقل متخصصة مغمورة فى الغشاء الداخلى للميتوكوندريا. وفى كثير من الحالت تنشط هذه البروتينات نقل جزيئات معينة ضد متدرجها الكهروكيميائى وهى العملية التى تحتاج إلى إضافة طاقة، ولمعظم الأيضات تستمد هذه الطاقة من النقل التعاونى لجزئ آخر إمّا فى نفس الإتجاه (نظام المنافذ فى إتجاه واحد symport)، أو فى الإتجاه المضاد (نظام المنافذ المتضادة antiport) (شكل ١٣ ـ ١٢). مثال ذلك نقل ADP والفوسفات من السيتوبلازم إلى داخل الميتوكوندريا. فيحمل ADP بواسطة نظام المنافذ المتضادة ADP - ATP antiport (شكل ١٣ ـ ١٢)، فانتقال جزئ ADP إلى الداخل يقابله إنتقال ATP إلى الخارج. الفوسفات من ناحية أخرى تنتقل إلى الداخل بواسطة نظام المنافذ فى إتجاه واحد حيث يرافق إنتقال الفوسفات إلى الدخل انتقال أيون هيدروجين فى نفس الإتجاه. والبيروفات وهى أحد جزيئات الوقود المهمة تدخل أيضا إلى مادة الأساس للميتووندريا بنفس الطريقة.

الأكسدة الكاملة للجلوكوز تُنتج ٣٦ جزيئاً ATP

يمكننا الآن حساب عدد جزيئات ATP التى تنتج من الأكسدة الكاملة للجلوكوز (جدول ١٣ ـ ٢). فالمعادلة الإجمالية لهذا التفاعل هى:

$$\text{Glucose} + 36\ ADP + 36\ P_i + H^+ + 6\ O_2 \longrightarrow 6\ CO_2 + 36\ ATP + 42\ H_2O$$



شكل ١٣ ـ ١٢

أ ـ مخطط لأنظمة الانتشار المدفوعة بالتبادل Facilitated exchange diffusion فى غشاء الميتوكوندريا الداخلى والتى تشمل نظام النقل فى إتجاه واحد Symport ونظام النقل فى اتجاه مضاد antiport .

ب ـ بعض أنظمة النقل النشطة عبر غشاء الميتوكوندريا الداخلى.

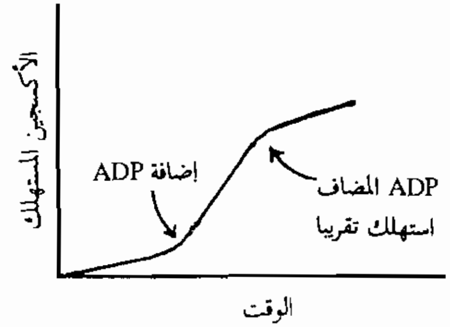
جدول ١٣ ـ ٢ عدد جزيئات ATP التى تنتج من الأكسدة الكاملة لجزئ الجلوكوز

طــور التفكــك	عدد جزيئات NADH أو $FADH_2$	عدد جزيئات ATP
الإنحلال السُّكَّرى (سيتوسول) : يتحول جزئ		٢
جلوكوز إلى ٢ جزئ بيروفات.	٢ جزئ NADH تعطى	٤ (أو ٦)
تحويل ٢ جزئ بيروفات إلى ٢ جزئ أسيتايل مرافق إنزيمى A (داخل الميتوكوندريا).	٢ جزئ NADH تعطى	٦
دورة حمض الستريك (داخل الميتوكوندريا) :	٦ جزئ NADH تعطى	١٨
أكسدة مجموعتين أسيتايل (فى صورة	٢ جزئ $FADH_2$ تعطى	٤
أسيتايل مرافق إنزيمى A) إلى ثانى أكسيد الكربون.		٢ (GTP)
	المجموع	٣٦ (أو ٣٨) جزئ ATP لكل جزئ جلوكوز

هذا على إفتراض أن نقل NADH السيتوسولى إلى داخل الميتوكوندريا يتم بواسطة نظام فوسفات الجليسرول، أما فى حالة نقله بواسطة نظام المالات ـ أسبارتات فإن عدد جزيئات ATP الناتجة من أكسدة الجلوكوز تكون ٣٨ جزيئاً. معظم جزيئات ATP (٣٢ من ٣٦) تتولد من الفسفرة المصاحبة للأكسدة. وتعتبر كفاءة توليد ATP مرتفعة فأكسدة الجلوكوز تحت الظروف القياسية تنتج ٦٨٦ كيلو سعر/ مول، بينما الطاقة الحرة المخزنة فى ٣٦ جزئ ATP تساوى ٢٦٣ كيلو سعر (٧,٣ ×٣٦). وعلى ذلك فإن كفاءة السريان الحرارى لتوليد الطاقة من الجلوكوز تساوى ٢٦٣ / ٦٨٦ أو ٣٨٪ تحت الظروف القياسية.

معدّل تكوين ATP يتحدد بواسطة احتياج الخلية للطاقة

تحت معظم الظروف الفسيولوجية فإن نقل الإلكترونات يزدوج مع فسفرة ATP، فسريان الإلكترونات خلال سلسلة نقل الإلكترونات عادة لا يتم إلا إذا تزامن مع فسفرة ADP إلى ATP. وتحتاج الفسفرة المصاحبة للأكسدة إلى إمداد من NADH (أو أى مصدر للإلكترونات له جهد عالى) و O_2 و ADP والفوسفات، مع ذلك فإن أهم العوامل المحددة لمعدّل الفسفرة هو ADP. فمعدل إستهلاك الأكسجين لمهروس متجانس من الأنسجة يزيد بدرجة كبيرة عند إضافة ADP ثم يعود إلى قيمته الإبتدائية عندمايتحول ADP المضاف إلى ATP (شكل ١٣ ـ ١٣).



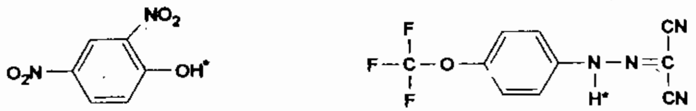
شكل ١٣ ـ ١٣

تنظيم الفسفرة المصاحبة للأكسدة. سريان الإلكترونات إلى الأكسجين يتم فقط فى حالة اذدواجه مع فسفرة ADP إلى ATP.

وتتضح الأهمية الفسيولوجية لهذا التنظيم إذا عرف أن مستوى ADP يزيد عند استهلاك ATP وبالتالى فإن الفسفرة المصاحبة للأكسدة تزدوج مع استهلاك ATP. وعلى ذلك فإن سريان الإلكترونات من جزيئات الوقود إلى O_2 لا يتم إلا إذا كانت الخلية فى حاجة إلى تكوين ATP.

بعض المركبات الكيميائية تعوق الفسفرة المصاحبة للأكسدة بتبديدهما لمتدرج البروتون

بعض المركبات الكيميائية مثل ٢، ٤ ـ ثنائى نيتروفيول 2,4 dinitrophenol (DNP) والمركبات العطرية الحامضية الأخرى (شكل ١٣ ـ ١٤) تعمل كموانع ازدواج un-coupler للفسفرة المصاحبة للأكسدة وذلك بتبديدها لمتدرج البروتون، حيث تقوم هذه



2,4-Dinitrophenol (DNP)

Carbonylcynide-β -trifluoro-methoxyphenylhydrazon

شكل ١٣ ـ ١٤

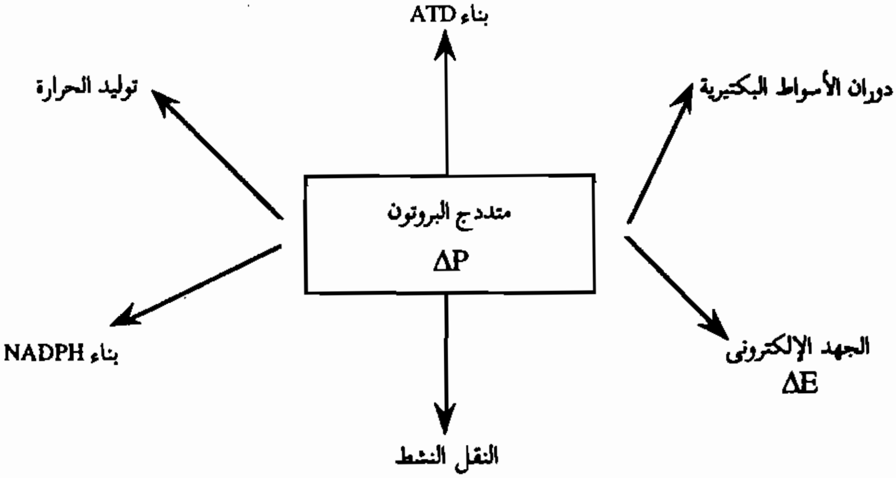
تركيب إثنين من موانع الاذدواج Uncoupler للفسفرة المصاحبة للأكسدة Oxidative Phosohorylation. هذه المواد الذائبة فى الدهون يمكن أن تحمل البروتونات عبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا. البروتون القابل للتفكك مُعلَّم بنجمه.

المركبات بحمل البروتونات عبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا. وفى وجود موانع الإذدواج فإن سريان الالكترونات من NADH (أو $FADH_2$) إلى الأكسجين تتم طبيعيا ولكن لا يتكون ATP بواسطة إنزيم ATPase نتيجة لتبديد القوة الدافعة البروتونية Proton - motive force عبر الغشاء الداخلى للميتوكوتدريا. وغياب التحكم فى عملية التنفس تحت هذه الظروف يؤدى إلى زيادة فى استهلاك الاكسجين وأكسدة NADH وتبديد الطاقة الناتجة فى صورة حرارة.

ويعتبر تثبيط الازدواج للفسفرة المصاحبة للاكسدة مفيد فى كثير من الأوجه البيولوجية، فهى وسيلة لتوليد الحرارة اللازمة لحفظ درجة حرارة الجسم فى حيوانات السبات الشتوى، وفى بعض الحيوانات حديثة الولادة، وفى الثدييات التى تأقلمت مع درجات الحرارة المنخفضة. فأنسجة الخلايا الدهنية البنية brown adipose tissues فى هذه الكائنات تكون غنية جداً فى الميتوكوندريا المتخصصة فى توليد الحرارة thermogen-esis، حيث تعمل الأحماض الدهنية فى هذه الأنسجة كمثبطات لعملية الاذدواج. ودرجة تثبيط عملية الإذدواج للفسفرة تكون تحت تحكم هورمونى حيث يقوم هورمون norepinephrine بتنظيم معدّل كمية الأحماض الدهنية الحرة، وبذلك فإن الميتوكوندريا فى هذه الأنسجة يمكن أن تستخدم لتكوين ATP أو توليد حرارة.

طاقة متدرج البروتون تستخدم فى عمليات بيولوجية أخرى

بالرغم من أن الدور الأساسى لمتدرج البروتون هو ربط سريان الاكترونات مع فسفرة ADP وتحوله إلى ATP فى الميتوكوندريا، فإن متدرج البروتون يستخدم أيضا فى عمليات بيولوجية أخرى. فتكوين ATP فى البكتريا والكلوروبلاست يُدفع أيضا بواسطة متدرج البروتون. ومن الثابت أيضا أن متدرج البروتون يدفع عدد مختلف من العمليات المستهلكة للطاقة مثل النقل النشط لأيونات الكالسيوم (Ca^{2+}) بواسطة الميتوكوندريا ومرور بعض الأحماض الأمينية والسكريات إلى داخل البكتريا ونقل الإلكترونات من NADH إلى NADPH وفى توليد الحرارة. ومن الواضح أن متدرج البروتون يُمثل صورة محوّلة للطاقة الحرة فى الأنظمة البيولوجية (شكل ١٣ ـ ١٥).



شكل ١٣ ـ ١٥

متدرج البروتون يُمثل صورة محوّلة للطاقة الحرة فى الأنظمة البيولوجية والذى يستخدم فى عدد كبير من الأنشطة الخلوية.

المراجع

Boyer, P. D., B. Chance, L. Ernster, P. Mitchell, E. Racker, amd E. C. Slater : Oxidative Phosphorylation and Photophosphorylation, Ann. Rev, Biochem., 46 : 955 - 1026 (1977).

Conn, E. E., P, K. Stumpf, G. Bruening, and R. H. Doi : Outlines of Biochemistry (5th. ed), John Wiley & Sons, New York, 1987.

Depierre, J. W., and L. Ernster : Enyme Topology of Intracelluar Membranes, Ann. Rev. Biochem. 6:201 - 262 (1977).

Dickerson, R. E.: "Cytochrome c and the Evolution of Energy Metabolism," Sci. Am., 242 : 137 - 153, (1980).

Dowin, J. A. F., Gibson, and G. B. Cox, : Membrane Adenosine Triphosphatases of Prokarytic cells. Ann. Rev. Biochem. 48: 103 - 131 (1979).

Hinkle, P., and Mccarty : "How cells Make ATP," Sci. Am., 238 : 104 - 123 (1978).

Keilin, D. : The History of Cell Respiration and Cytochromes, Cambridge Universty Press, London, 1966.

Lehninger, A. L. : Principles of Biochemistry, Worth, New York, 1982.

Metzler, D. E. : Biochemistry : The Chemical Reactions of Living Cells. Academic Press, New York, 1977.

Qualiariello, E. M.; S. Papa; F. Palmierie; E. C. Slatere and N. S. Sili-

prandi., (eds) : Electron Transfer Chains and Oxidative Phosphorylation, Academic Press, 1975.

Strayer, L. : Biochemistry, 2nd ed., Freeman, San Francisco, 1981.

Zbay, G. (Coord. author) : Biochemistry, Addison - Wesley, Reading, Mass., 1983.

تمارين

١ ـ أجب عن الجمل التالية بصح أو خطأ. وإذا كانت خطأ وضح لماذا؟

(أ) يمكن أن يحدث التنفس فقط فى وجود الأكسجين.

(ب) الجهاز الجزيئى الخاص بالتنفس يوجد فقط فى الخلايا مميزة النوى (حقيقة الأنوية).

(جـ) البروتينات الناقلة للإلكترونات التى تحمل FAD كمجموعة تعويضية يطلق عليها سيتوكرومات.

(د) النسبة P / O لـ $FADH_2$ فى الميتوكوندريا تكون ثلاثة.

(هـ) فى وجود أحد عوامل منع الإزدواج Uncoupler agent فإن الطاقة الناتجة من نقل الإلكترونات تبدد فى صورة حرارة.

٢ ـ المتراكب الإنزيمى NADH dehydrogenase فى سلسلة نقل الإلكترونات للميتوكوندريا يحفز السلسلة التالية من تفاعلات الأكسدة والإختزال والتى فيها Fe^{3+} و Fe^{2+} تمثل ذرة الحديد فى مراكز الحديد ـ الكبريت، Q هى أبى كوينون، QH_2 هى أبى كوينول و E بروتين الإنزيم

(1) $NADH + H^+ + E - FMN \rightarrow NAD^+ + E - FMNH_2$

(2) $E - FMNH_2 + 2\ Fe^{3+} \rightarrow E - FMN + 2\ Fe^{2+} + 2H^+$

(3) $2\ Fe^{2+} + 2\ H^+ + Q \rightarrow 2\ Fe^{3+} + QH_2$

فى هذه التفاعلات الثلاثة حدد (أ) مانح الإلكترون (ب) مستقبل الإلكترون (جـ) زوج الأكسدة ـ الإختزال (د) العامل المختزل (هـ) العامل المؤكسد

٣ ـ جهد الاختزال القياسى لأى زوج أكسدة واختزال يعرّف بالنسبة لتفاعل نصف الخلية بالمعادلة التالية:

العامل المؤكسد + (n) إلكترون ← العامل المختزل

جهد الاختزال القياسى للزوج NAD^+ / NADH وللزوج Pyruvate / lactate يساوى ـ٣٢, و ـ١٩, فولت على التوالى

(أ) أى من هذه الأزواج له قابلية أعلى لفقد الإلكترونات؟ ـ فسر ذلك

(ب) أى منهما يعتبر عامل مؤكسد قوى؟ ـ فسر ذلك (جـ) إذا بدأنا بتركيز ١ مولر لكل من المتفاعلات ونواتج التفاعل عند رقم حموضة ٧ فإلى أى من الاتجاهات يسير التفاعل التالى.

$$\text{Pyruvate} + \text{NADH} + H^+ = \text{lactate} + NAD^+$$

(د) ما هو التغير فى الطاقة الحرة القياسية ($\Delta G^{\circ\prime}$) على درجة ٢٥°م لهذا التفاعل؟

(س) ما هو ثابت الإتزان لهذا التفاعل على درجة ٢٥°م.

٤ ـ ما هو الناتج من ATP عند أكسدة كل من المركبات التاليه أكسدة كاملة بواسطة متجانس خلوى؟ افترض أن مسار الإنحلال السُّكَّرى ودورة حمض الستريك والفسفرة المصاحبة للأكسدة نشطة بصورة كاملة

(أ) البيروفات (د) فوسفو إينول بيروفات

(ب) NADH (هـ) جلوكوز

(جـ) فركتوز ١ ، ٦ـ ثنائى الفوسفات (و) ثنائى هيدروكسى اسيتون فوسفات

٥ ـ $\Delta G^{\circ\prime}$ للأكسدة الكاملة للجوكوز إلى $H_2O + CO_2$ فى الخلايا الحية تساوى ـ ٦٨٦ كيلو سعر/ مول

(أ) ما هو عدد جزيئات ATP التى تنتج من أكسدة جزئ جلوكوز؟

(ب) على إفتراض أن $\Delta G^{o`}$ لتحلل ATP تحت الظروف الخلوية الداخلية تساوى –١٠ كيلو سعر/ مول ما هو الجزء من الطاقة المتحررة من أكسدة الجلوكوز التى تحفظ فى صورة ATP ؟

(جـ) ما الذى يحدث لبقية الطاقة ؟

٦ ـ ما هو تأثير كل من المثبطات التالية على سلسلة نقل الإلكترونات وتكوين ATP بواسطة سلسلة التنفس

(أ) ازيد Azide

(د) أول أكسيد الكربون

(ب) روتينون

(س) انتيميسين A

(جـ) ثنائى نيتروفينول

٧ ـ عندما حقن ثنائى نتيروفينول فى أحد فئران التجارب أحدث مباشرة زيادة فى درجة حرارة جسم الفأر. هل يمكن أن تفسر ذلك.

٨ ـ إضافة اليجوميسين إلى الميتوكوندريا يُخفض بدرجة محسوسة كل من معدّل نقل الإلكترونات من NADH إلى O_2 ومعدل تكوين ATP. إضافة ثنائى نيتروفينول بعد ذلك يؤدى إلى انخفاض فى معدل نقل الإلكترونات بدون تغير فى معدل تكوين ATP. ما الذى يقوم الأليجوميسين بتثبيطه ؟

٩ ـ قارن بين $\Delta G^{o`}$ لأكسدة السكسنات بواسطة $NAD^+$ و FAD. باستخدام البيانات المدونة فى جدول ١٣ ـ ١، وعلى إفتراض أن Eo` لزوج الأكسدة والاختزال $FAD / FADH_2$ تساوى تقريبا صفر فولت، لماذا يستخدم FAD وليس NAD كمستقبل للإلكترونات فى التفاعل الذى يحفز بواسطة إنزيم Succinate dehydroge-nase.

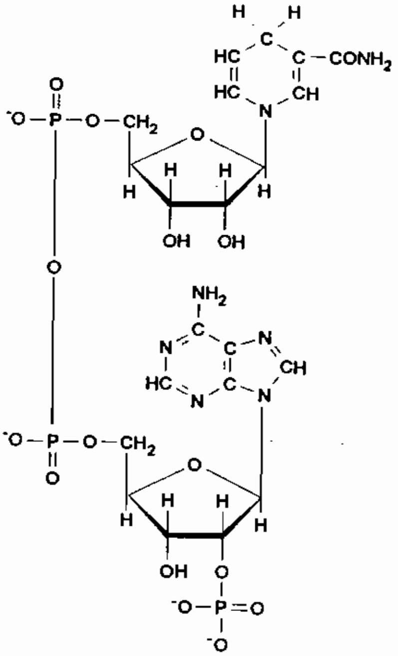
مسار فوسفات البنتوز

Pentose Phosphate Pathway

الهدم الكامل للجلوكوز إلى ثانى أكسيد الكربون والماء خلال مسار الإنحلال السُكّرى ودورة حمض الستريك وسلسلة نقل الإلكترونات يتعلق أساساً بتوليد جزيئات ATP. ننتقل الآن إلى توليد نوع آخر من طاقة الأيض وهى القوة المختزلة، فبعض الإلكترونات وذرات الهيدروجين فى جزيئات الوقود يجب أن تحفظ لأغراض البناء الحيوى بدلا من نقلها إلى الأكسجين لتوليد جزيئات ATP. والقوة المختزلة المتاحة للخلايا هى NADPH الذى يختلف عن NADH فى إحتوائه على مجموعة فوسفات على ذرة الكربون الثانية فى وحدة الريبوز المرتبطة بالادنين (شكل ١٤ ـ ١). ويوجد إختلاف أساسى بين NADPH و NADH فى معظم التفاعلات البيوكيميائية، فيتأكسد NADH خلال سلسلة التنفس لتوليد جزيئات ATP بينما يُستخدم NADPH كمانح للهيدروجين والإلكترونات فى تفاعلات البناء الإختزالى. يتولد NADPH من أكسدة الجلوكوز بمسار فوسفات البنتوز pentose phosphate pathway الذى يؤدى أيضا إلى تكوين نواتج أخرى أهمها السكريات الخماسية الفوسفاتية.

مسار فوسفات البنتوز يُولّد NADPH وسكريات خماسية الكربون

يقوم مسار فوسفات البنتوز بتوليد NADPH من أكسدة الجلوكوز ٦ـ فوسفات إلى الريبوز ٥ـ فوسفات، وهذا السكر الخماسى الكربون ومشتقاته يعتبر أحد العناصر التى



شكل ١٤ ـ ١

الصورة المختزلة لنيكوتيناميد أدنين ثنائى النيوكليوتيدفوسفات Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) .

تدخل فى بناء عدد من الجزيئات البيولوجية المهمة والتى تشمل ATP والمرافق الإنزيمى A و NAD^+ و FAD والأحماض النووية RNA و DNA.

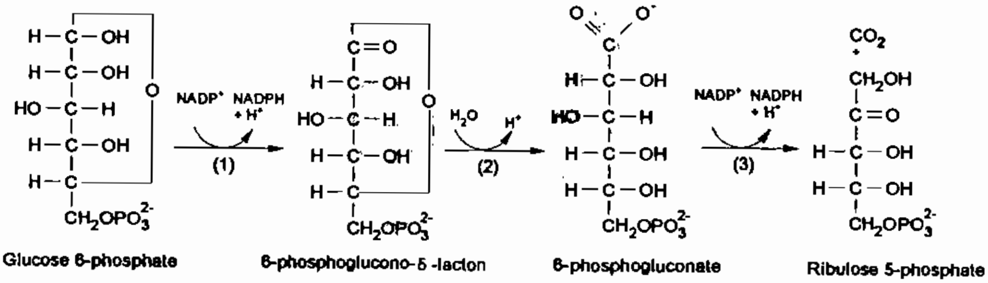
$$\text{Glucose 6-phosphate} + 2\ NADP^+ + H_2O \rightarrow \text{ribose 5-phosphate} + 2\ NADPH + 2\ H^+ + CO_2$$

يحفز أيضا مسار فوسفات البنتوز التحولات الداخلية للسكريات ثلاثية ورباعية وخماسية وسداسية وسباعية الكربون فى سلسلة من التفاعلات التى لا تشتمل على أكسدة، وتتم كل هذه التفاعلات فى سيتوسول الخلية. كما يشترك جزء من مسار فوسفات البنتوز فى النباتات فى تكوين السكريات سداسية الكربون من ثانى أكسيد الكربون فى عملية البناء الضوئى.

أحيانا يطلق على مسار فوسفات البنتوز «بتحويلة البنتوزات» pentose shunt، أو «مسار الهكسوز أحادى الفوسفات» hexose monophosphate pathway، أو «مسار أكسدة الفوسفو جلوكونات» phosphogluconate oxidative Pathway.

يتولد جزيئان NADPH من تحول جلوكوز ٦- فوسفات إلى ريبيولوز ٥- فوسفات

يبدأ مسار فوسفات البنتوز بإزالة الهيدروجين من ذرة الكربون الأولى فى الجلوكوز ٦ـ فوسفات بتفاعل يحفز بإنزيم جلوكوز ٦ـ فوسفات ديهيدروجنز glucose 6- phos-



شكل ١٤ ـ ٢

طور الأكسدة لمسار فوسفات البنتوز تحفز هذه التفاعلات الثلاثة بواسطة:

(1) glycose 6- phosphate dehydrogenase

(2) lactonase

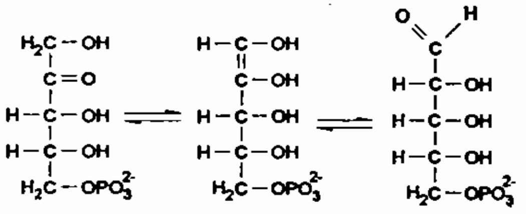
(3) 6- Phosphogluconate dehydrogenase

phate dehydrogenase (شكل ١٤ ـ ٢). وهذا الإنزيم متخصص لـ $NADP^+$، فثابت ميكيلس K_m لـ NAD^+ أكبر ألف مرة من ذلك الخاص لـ $NADP^+$. ناتج التفاعل هو ٦ـ فوسفو جلوكونو ـ جاما ـ لاكتون 6- Phosphoglucono - δ - lac-ton وهو استر داخلى تتكون مجموعة الإستر فيه بين مجموعة الكربوكسيل على ذرة الكربون الأولى ومجموعة الهيدركسيل على ذرة الكربون الخامسة. فى الخطوة الثانية يتحلل ٦ـ فوسفو جلوكونو ـ جاما ـ لاكتون بواسطة إنزيم lactonase ليعطى ٦ـ فوسفو جلوكونات 6- phosphogluconate التى تزال منه مجموعة الكربوكسيل بالأكسدة فى الخطوة الثالثة بواسطة إنزيم ٦ـ فوسفو جلوكونات ديهيدروجنيز 6- Phos-

phogluconate dehydrogenase لينتج ريبيولوز ٥ـ فوسفات ribulise 5- phosphate. ومستقبل الإلكترونات فى هذا التفاعل هو أيضا $NADP^+$.

ريبيولوز ٥ـ فوسفات يتحول بعملية تشكُّل إلى ريبوز ٥ـ فوسفات

الخطوة النهائية فى طور الأكسدة لمسار فوسفات البنتوز هو تحول ريبيلوز ٥ـ فوسفات إلى ريبوز ٥ـ فوسفات ribose 5- phosphate بواسطة إنزيم فوسفو بنتوز أيسومريز phos-phopentose isomerase.



ويماثل هذا التفاعل تفاعلات تحوُّل جلوكوز ٦ـ فوسفات إلى فركتوز ٦ـ فوسفات وتحول ثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات إلى جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات التى توجد فى مسار الإنحلال السُكّرى. وهذه التحولات التى تشمل تحوُّل سكر كيتونى إلى سكر ألدهيدى تتم خلال مركب وسيط هو إينيديول enediol.

مسار فوسفات البنتوز والإنحلال السُكّرى يرتبطان بواسطة إنزيمات نقل مجموعة الكيتول ونقل شق ثنائى هيدروكسى الأسيتون

تؤدى التفاعلات السابقة إلى تكوين جزيئين NADPH وجزئ ريبوز ٥ـ فوسفات من أكسدة جزئ الجلوكوز، إلا أن عدد كبير من الخلايا قد تحتاج إلى NADPH لاستخدامه فى البناء الاختزالى أكبر من احتياجها لريبوز ٥ـ فوسفات الذى يستخدم فى تكوين النيوكليوتيدات والأحماض النووية. وتحت هذه الظروف يتحول ريبوز ٥ـ فوسفات إلى جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات وفركتوز ٦ـ فوسفات بواسطة إنزيمات ترانس كيتوليز

tranketolase وترانس الدوليز transaldolase. هذه الإنزيمات تُنشئ إرتباط إنعكاسى بين مسار فوسفات البنتوز والإنحلال السُّكَّرِى بحفز التفاعلات التالية

$$C_5 + C_5 \xrightleftharpoons{\text{transketolase}} C_3 + C_7$$

$$C_3 + C_7 \xrightleftharpoons{\text{transaldolase}} C_4 + C_6$$

$$C_4 + C_5 \xrightleftharpoons{\text{transketolase}} C_3 + C_6$$

ومجموع هذه التفاعلات يُؤدى إلى تكوين جزيئين فركتوز ٦ـ فوسفات (C_6) وجزئ جليسرالدهيد ٣ فوسفات (C_3) من ثلاثة جزيئات من السكريات خماسية الكربون (C_5).

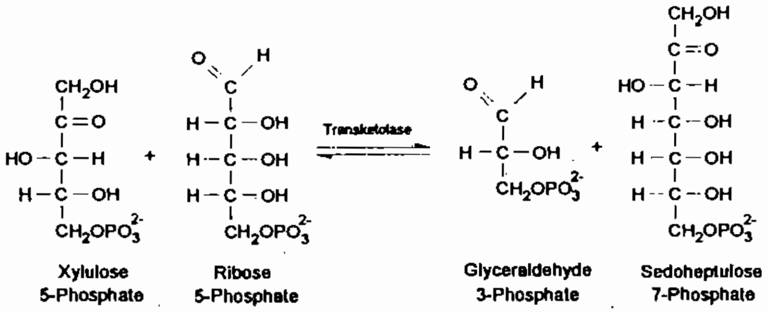
وجوهر هذه التفاعلات هو قيام إنزيم ترانس كيتوليز بنقل وحدة ثنائية الكربون، بينما إنزيم ترانس ألدوليز يقوم بنقل وحدة ثلاثية الكربون، والسكر الذى تُنقل منه هذه الوحدات يكون دائما سكر كيتونى، بينما السكر المستقبل لهذه الوحدات يكون سكر الدهيدى.

هذه الوحدة تنقل بواسطة إنزيم transaldolase

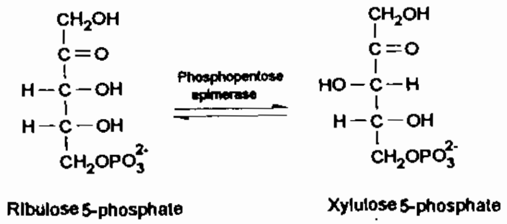
هذه الوحدة تنقل بواسطة إنزيم transketolase

أولى هذه التفاعلات الثلاثة التى تربط بين مسار فوسفات البنتوز والإنحلال السُّكَّرِى تشمل تكوين جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات وسيدوهبتيلوز ٧ـ فوسفات sedoheptulose 7- phosphate من اثنين من السكريات الخماسية. والسكر المانح للوحدة ثنائية الكربون فى هذا التفاعل هو زيليولوز ٥ـ فوسفات Xylulose 5- phosphate وهو متشكِّل إيبمارى للريبيلوز ٥ـ فوسفات. ويمكن للسكر الكيتونى أن يكون مادة خاضعة لإنزيم

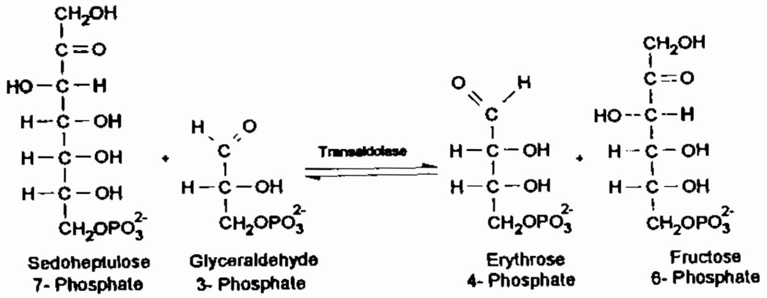
ترانس كيتوليز فقط فى حالة ما تكون مجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون الثالثة لها هيئة فراغية مماثلة لتلك فى سكر الزيليولوز وليس الريبيولوز.



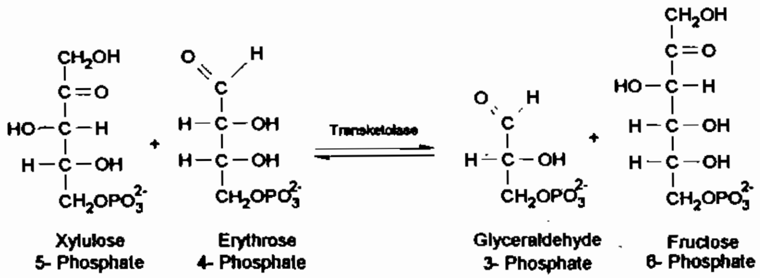
لذلك فإن ريبيولوز ٥ـ فوسفات وهو ناتج طور الأكسدة فى مسار فوسفات البنتوز يتم أولاً تحوله بواسطة إنزيم فوسفوبنتوز إيبميريز phosphopentose epimerase إلى زيليولوز ٥ ـ فوسفات.



فى الخطوة التالية يتفاعل جليسر الدهيد ٣ـ فوسفات مع سيدوهبتيلوز ٧ـ فوسفات ليكوّنا فركتوز ٦ـ فوسفات واريثروز ٤ـ فوسفات erythrose 4- phosphate، يحفز هذا التفاعل إنزيم ترانس ألدوليز.



فى التفاعل الثالث يحفز إنزيم ترانس كيتوليز تكوين فركتوز ٦ـ فوسفات وجليسرالدهيد ٣ـ فوسفات من إريثروز ٤ـ فوسفات وزيليولوز ٥ـ فوسفات.



ومجموع هذه التفاعلات هو:

2 Xylulose 5- phosphate + ribose 5- phosphate $\rightleftharpoons$

2 Fructose 6- phosphate + glyceraldehyde 3- phosphate

يتكون زيليولوز ٥ـ فوسفات من ريبوز ٥ـ فوسفات تحت التأثير الحفزى المتعاقب لاثنين من الإنزيمات هما فوسفوبنتوز أيسومريز phosphopentose Isomerase وفوسفوبنتوز ابيمريز phosphpentose epimerase، وبذلك يكون الناتج النهائى بداية من ريبوز ٥ـ فوسفات هو:

3 Ribose 5- phosphate $\rightleftharpoons$

2 Fructose 6- phosphate + glyceraldehyde 3- phosphate

وعلى ذلك فإن ريبوز ٥ ـ فوسفات الذى يتكون بمسار فوسفات البنتوز والذائد عن حاجة الخلية يمكن أن يتحول كمياً إلى المركبات الوسيطة فى الإنحلال السُّكَّرى. ويوضح جدول ١٤ ـ ١ تفاعلات مسار فوسفات البنتوز.

مُعدَّل مسار فوسفات البنتوز يُنظَّم بمستوى $NADP^+$

التفاعل الأول فى فرع الأكسدة فى مسار فوسفات البنتوز وهو خطوة أكسدة الجلوكوز ٦ـ فوسفات هو تفاعل إنعكاسى، وفى الحقيقة فإن هـذا التفاعل يُمثل الخطوة المنظّمة

جدول ١٤ - ١

تفاعلات مسار فوسفات البنتوز

التفاعـــل	الإنزيم
فرع التفاعلات التى تشمل أكسدة	
جلوكوز ٦ـ فوسفات + $NADP^+$ ⇌ ٦ـ فوسفوجلوكونو - جاما ـ لاكتون + $NADH + H^+$	Glucose 6- phosphate dehyrogenase
٦ ـ فوسفوجلوكونو ـ جاما ـ لاكتون + H_2O ⇌ ٦ـ فوسفو جلوكونات $+H^+$	Lactonase
٦ ـ فوسفوجلوكونات + $NADP^+$ ⟵ ريبيلوز ٥ـ فوسفات + $NADPH + CO_2$	6- phosphogluconate dehydrogenase
فرع التفاعلات التى لا تشمل أكسدة	
ريبيلوز ٥ـ فوسفات ⇌ ريبوز ٥ـ فوسفات	Phosphopentose isomerase
ريبيلوز ٥ـ فوسفات ⇌ زيليولوز ٥ـ فوسفات	Phosphopetose epimerase
زيليولوز ٥ـ فوسفات + ريبوز ٥ـ فوسفات ⇌ سيدوهبتيلوز ٧ـ فوسفات + جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات	Transketolase
سيدوهبتيلوز ٧ـ فوسفات + جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات ⇌ فركتوز ٦ـ فوسفات + إريثروز ٤ـ فوسفات	Transaldolase
زيليولوز ٥ـ فوسفات + ارثيروز ٤ـ فوسفات ⇌ فركتوز ٦ـ فوسفات + جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات	Transketolase

لمعدّل مسار فوسفات البنتوز تحت الظروف الفسيولوجية. وأهم عناصر التنظيم هو مستوى $NADP^+$ الذى يعمل كمستقبل للإلكترونات فى تفاعل أكسدة الجلوكوز ٦ ـ فوسفات وتحوله إلى ٦ـ فوسفو جلوكونو ـ جاما ـ لاكتون . من ناحية أخرى فإن NADPH يتنافس مع $NADP^+$ فى الإرتباط بالإنزيم، كما يتنافس ATP مع جلوكوز ٦ـ فوسفات، والتأثير الواضح لمستوى $NADP^+$ على فرع الأكسدة هو ضمان إذدواج توليد NADPH مع استخدامه فى عمليات البناء الإختزالى.

مسار فوسفات البنتوز يسود فى الأنسجة النشطة فى البناء الإختزالى

فى الحيوانات يكون مسار فوسفات البنتوز نشط فى الأنسجة التى تقوم ببناء الأحماض الدهنية والإستيرويدات steroids مثل الأنسجة الدهنية adipose tissues والغدة الثديية mammary gland وغدة فوق الكلية adrenal cortex والكبد. فبناء الأحماض الدهنية من أسيتايل مرافق إنزيمى A يحتاج إلى قوة مختزلة فى صورة NADPH لاختزال مجموعة الكربونيل والروابط المزدوجة فى المركبات الوسيطة فى مسار البناء. بالمقارنة فإن الأنسجة الأخرى مثل العضلات الهيكلية skeletal muscle تكون غير نشطة فى بناء الأحماض الدهنية وتفتقد إلى مسار فوسفات البنتوز.

ومسار فوسفات البنتور يكون نشط أيضا فى خلايا الدم الحمراء erythrocytes فى الإنسان، فالقوة المختزلة NADPH ضرورية لمنع الأحماض الدهنية غير المشبعة فى غشاء الخلية من الدخول فى تفاعلات غير مرغوبة مع الأكسجين، وكذلك المحافظة على ذرات الحديد فى الهيموجلوبين فى صورة الحديدوز Fe^{+2} المختزلة.

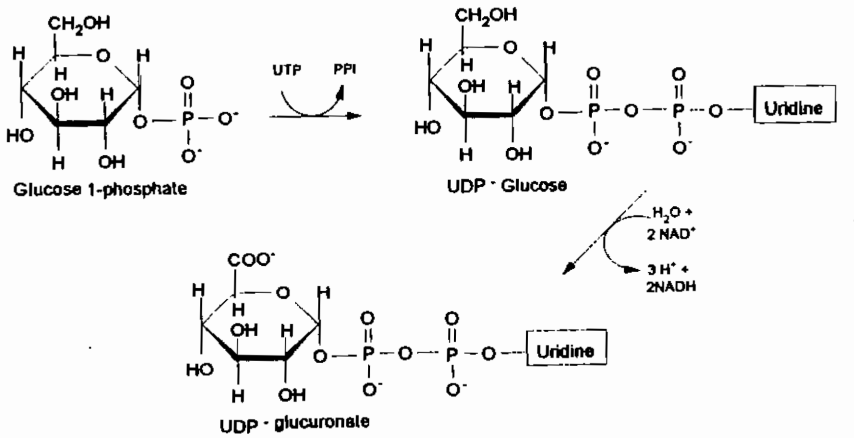
فى النباتات يكون مسار فوسفات البنتوز نشط فى الأنسجة التى لا تقوم بعملية البناء الضوئى مثل الأنسجة المتميزة والبذور النامية وأثناء ساعات الظلام.

هنالك بعض الأمراض الوراثية التى تنتج عن النقص الكامل أو إنخفاض فى نشاط إنزيم glucose 6- phosphate dehydrogenase أو أحد الإنزيمات الأخرى فى مسار فوسفات البنتوز. خلايا الدم الحمراء فى مثل هؤلاء الأفراد تتجه إلى الإنحلال وظهور أنيميا نتيجة لفقد الهيموجلابين خلال غشاء الخلايا، وهذه الحالة تكون أكثر خطورة عند تناول بعض العقاقير خاصة عقار Primaquin المضاد للملاريا. عدد كبير من الأشخاص فى أفريقيا وآسيا مصابين بهذا المرض الوراثى.

الجلوكوز يتحول أيضا إلى حمض الجلوكورونيك وحمض الأسكوربيك

المسار الثانوى الآخر للجولكوز فى الأنسجة الحيوانية هو تحوله إلى إثنين من النواتج الخاصة هما حمض الجلوكورونيك glucuronic acid الذى يشترك فى إزالة سمية وافراز المواد الغريبة، وحمض الأسكوربيك ascorbic acid (أو فيتامين ج). فى هذا المسار (شكل

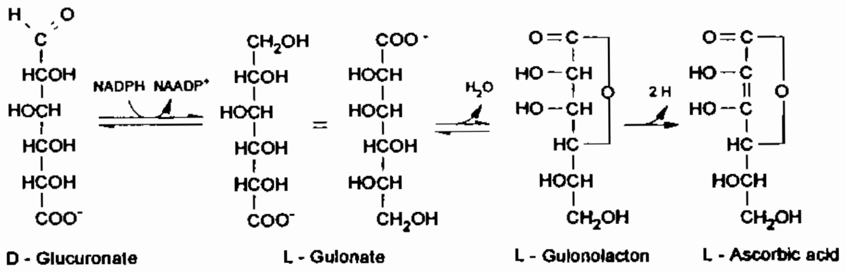
١٤ ـ ٣) يتحول جلوكوز ١ـ فوسفات أولاً إلى مشتق اليوريدين ثنائى الفوسفات (UDP - glucose) بتفاعله مع اليوريدين ثلاثى الفوسفات UTP . فى الخطوة التالية يزال الهيدروجين من وحدة الجلوكوز المرتبطة باليوريدين ثنائى الفوسفات ويتكون جلوكورونات ـ يوريدين ثنائى الفوسفات UDP - glucuronate الذى يرتبط بالمواد الغريبة أو العقاقير مثل الفينولات phenols ويزيد بذلك من افرازها بواسطة الكلية. ويعتبر أيضا جلوورونات ـ يوريدين ثنائى الفوسفات مصدر للجوكورونات التى تستخدم فى بناء عديد السكريات الحمضية مثل حمض الهيالورونيك hyaluronic acid والهيبارين hep- arin.



شكل ١٤ ـ ٣

المسار الثانوى للجلوكوز لتكوين حمض الجلوكورونيك

تعتبر الجلوكورونات أيضا مركب وسيط فى تحول الجلوكوز إلى حمض الأسكوربيك. فبعد تكوين الجلوكورونات الحرة تختزل بواسطة NADH إلى الحمض السكرى L - جولونات L-gulonate الذى يتحول إلى اللاكتون المقابل L - جولونولاكتون L-gulonolacton، ثم تزال ذرتين هيدروجين من اللاكتون بواسطة أحد إنزيمات الفلافوبروتين وهو جولونولاكتون اكسيديز gulonollacton oxidase ليعطى حمض الأسكوربيك أو فيتامين ج.



يُبنى حمض الأسكوربيك بهذا المسار فى جميع النباتات والحيوانات القادرة على تكوين فيتامين ج. الإنسان وكذا بعض الحيوانات مثل القردة وبعض الطيور وبعض الأسماك لا تستطيع تكوين فيتامين ج ولذلك يجب أن تتحصل عليه فى المادة الغذائية.

المراجـع

Conn, E. E., P. K. Stumpe, G. Bruening, and R. H. Doi : Outlines of Biochemistry (5th ed.), John Wiley of Sons, New York, 1987.

Horecker, B. L. : Transketolase and Transaldolase, Compr. Biochem. 15: 48 - 70 (1964).

Horecker, B. L. : Unravelling the Pentose Phosphate Pathway, In Kornberg, A. L. Cornudella, B. L. Horecker and J. Oro (eds.), Reflections of biochemistry pp 65 - 72 Pergamon (1976).

Lehninger, A. L. : Principles of Biochmistry, Worth, New York, 1982.

Metzler, d. E. : Biochemistry : The Chemical Reactions of Living Cells, Academic Press, New York, 1977.

Pontremoli, S., and E. Grazi : Hexose Monophosphate Oxidation. Compr. Biochem 17 : 163 - 189, 1969.

Strayer, L. : Biochemistry, 2nd ed., Freeman, San Francisco, 1981.

Zubay, G. (Coord. author) : biochemistry, Addison - Wesley, Reading Mass., 1983.

تمارين

١ ـ اكتب المعادلة الكلية لتكوين ريبوز ٥ـ فوسفات من جلوكوز ٦ـ فوسفات بدون توليد NADPH. اكتب المعادلة الكلية لتوليد NADPH من جلوكوز ٦ـ فوسفات بدون توليد سكريات خماسية.

٢ ـ جلوكوز معلم بالكربون ١٤ (^{14}C) عند ذرة الكربون السادسة اضيف إلى محلول يحتوى على الإنزيمات والعوامل المساعدة لفرع الأكسدة لمسار فوسفات البنتوز. ما هو مسار الكربون المشع ؟

٣ ـ ما هو التفاعل فى دورة حمض الستريك الأكثر تشابها لتفاعل إزالة الكربوكسيل بالأكسدة من ٦ـ فوسفوجلوكونات إلى ريبيلوز ٥ـ فوسفات.

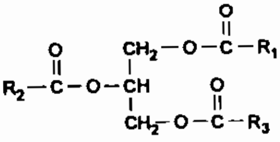
٤ ـ ريبوز ٥ـ فوسفات معلم بالكربون ١٤ (^{14}C) عند ذرة الكربون الأولى إضيف إلى محلول يحتوى على إنزيمات transketolase، transaldolase، phosphopentose epimerase، phosphopentose isomerase و glyceraldehyde 3- phosphate. ما هو توزيع الكربون ١٤ فى الإريثرور ٤ـ فوسفات والفركتوز ٦ـ فوسفات اللذان يتكونان فى مخلوط التفاعل هذا.

فصل ١٥

أكسدة الأحماض الدهنية

Oxidation Of Fatty Acids

أوضحنا فى الفصول الأربعة السابقة كيف يمكن للخلايا الحية إستخلاص الطاقة الحرة من المواد الكربوهيدراتية التى تُمثل جزيئات الوقود الأساسية لمعظم الخلايا. سننتقل الآن إلى نوع آخر من جزيئات الوقود وهى الأحماض الدهنية. تقوم الأحماض الدهنية باثنين من الوظائف الفسيولوجية الأساسية : الأولى أنها تُشكِّل وحدات بنائية للفوسفو ليبيدات والجلايكو ليبيدات التى تدخل فى بناء الأغشية الخلوية، والوظيفة الثانية أنها تُمثل أحد جزيئات الوقود والتى تحتوى على أعلى محتوى من الطاقة بين جزيئات الوقود جميعها. تُخزن الأحماض الدهنية فى صورة ثلاثى أسايل جليسرول triacylglycerol التى تتواجد فى الحيوانات على هيئة قطرات زيتية فى الخلايا، كما يمكن أن تُخزن بكميات كبيرة فى الأنسجة الدهنية. وتمد ثلاثى أسايل جليسرول ٣٠ ـ ٤٠٪ فى المتوسط من إحتياجات الإنسان للطاقة، كما أنها تمثل مصدر الطاقة الوحيد لحيوانات السبات الشتوى.



Triacylglycerol

بالإضافة إلى ذلك فإن الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة تُمثل جزيئات الوقود الأساسية فى الحيوانات المجترة. فى بعض أنواع النباتات تُمثل ثلاثى أسايل جليسرول الصورة التى

تخزن عليها الطاقة والكربون خاصة فى البذور الزيتية حيث تمد هذه البذور بالطاقة والكربون اللازم لها فى فترة الإنبات والنمو الأولى.

ثلاثى أسايل جليسرول تُمثّل مخزن مركّز للطاقة فى الكائنات الحية

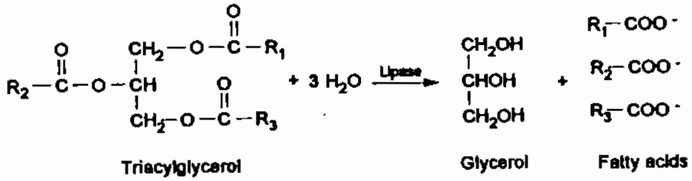
تُمثل ثلاثى أسايل جليسرول مخزن مركّز لطاقة الأيض فى الحيوانات والنباتات وذلك لوجودها فى صورة مختزلة لامائية. فناتج الأكسدة الكاملة للأحماض الدهنية يبلغ حوالى ٩ كيلو سعر / جرام بالمقارنة بـ٤ كيلو سعر/ جرام للمواد الكربوهيدراتية والبروتينات. ويرجع هذا الإختلاف إلى وجود ذرات كربون الأحماض الدهنية فى حالة اختزال مرتفعة، كذلك فإن ثلاثى أسايل جليسرول وهى مواد غير قطبية تُخزن فى صورة لا مائية، بينما الكربوهيدرات وهى مواد قطبية فإنها توجد فى صورة مائية. وفى الحقيقة فإن الجرام الواحد من الجلايكوجين يرتبط بحوالى ٢ جرام من الماء وبالتالى فإن الجرام اللامائى من الدهون يخزن طاقة اكثر ستة مرات عن تلك التى تخزن فى جرام الجلايكوجين المائى. ويتضح من ذلك لماذا اختيرت ثلاثى أسايل جليسرول وليس الجلايكوجين كمخزن رئيسى للطاقة.

فى الثدييات يُمثل سيتوبلازم الخلايا الدهنية adipose cells (fat cells) موضع تراكم ثلاثى أسايل جليسرولات التى تتجمع فى هيئة كرّيات كبيرة قد تشغل معظم حجم الخلية. وتتخصص الخلايا الدهنية فى بناء وتخزين ثلاثى أسايل جليسرول وتجهيزها إلى جزيئات وقود التى تنتقل إلى الأنسجة الأخرى بواسطة الدورة الدموية.

فى النباتات الراقية تُخزن ثلاثى أسايل جليسرول أساساً فى البذور خاصة البذور المخزنة للزيت. وثلاثى أسايل جليسرول فى هذه البذور تخزن فى جسيمات متخصصة لهذا الغرض تعرف باسم سفيروسومات spherosomes. وثلاثى أسايل جليسرول المخزنة تُمثل مخزن للطاقة لهذه البذور الذى يستخدم فى المراحل الأولى للنمو. فعند إنبات هذه البذور تستخدم ثلاثى أسايل جليسرول فى توليد الطاقة أو تكوين السكروز الذى ينتقل إلى الخلايا الجديدة حيث يستخدم فيها كمصدر للطاقة والكربون

الخطوة الأولى فى استخدام ثلاثى أسايل جليسرول كمصدر للطاقة هو تحللها مائيا بواسطة إنزيمات الليبيز

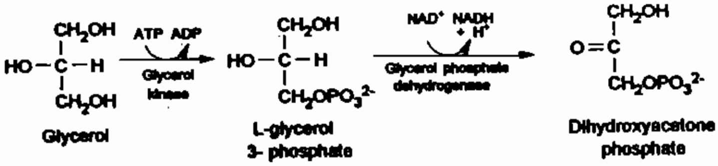
الخطوة الأولى فى إستخداك الدهون كمصدر للطاقة فى جميع الكائنات تشمل تحلل ثلاثى أسايل جليسرول إلى أحماض دهنية وجليسرول بواسطة إنزيم ليبيز lipase.



نشاط إنزيم الليبز فى الخلايا الدهنية فى الثديات يُنظَّم بواسطة هورمونات ابينيفرين epi-nephrine ونورابنيفرين norepinephrine وجلوكاجون glucagon وأدرينوكورتيكوتروبيك adrenocorticotropic. فعندما يكون إمداد الطاقة من الغذاء محدود فإن الحيوان يستجيب لهذا النقص بتكوين هذه الهورمونات وإرسالها إلى الخلايا الدهنية. هذه الهورمونات تستحث تكوين الادينوزين أحادى الفوسفات الحلقى cAMP الذى يؤدى ارتفاع مستواه فى الخلايا الدهنية إلى استحثات بروتين كينيز protein kinase الذى يقوم بدوره بتحويل إنزيم الليبيز الغير نشط إلى الصورة النشطة بعملية فسفرة. الأدينوزين أحادى الفوسفات الحلقى يمثل إشارة جزيئية ثانوية داخل الخلايا فى عملية التحلل المائى للدهون، وبذلك فإن دوره فى تحلل الدهون يُماثل الدور الذى يقوم به فى تنشيط تفكك الجلايكوجين (صفحة ٣٨٧). الانسولين وهو هورمون آخر يكون تأثيره مضاد للهورمونات المذكوره سابقا حيث يثبط التحلل المائى للدهون. من ناحية أخرى فإنه فى البذور المخزنة للدهون يتم تنشيط إنزيمات الليبيز فى السفيروسومات مع بداية إنبات البذور.

تنتقل الأحماض الدهنية من الخلايا الدهنية إلى البلازما بواسطة الانتشار السلبى حيث تُحمل بواسطة الالبيومين إلى الأنسجة الأخرى فى الجسم. والجليسرول يمكن أن يتحرر أيضا إلى البلازما حيث يسحب بواسطة الكبد.

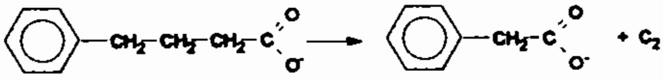
والجليسرول المتكون من التحلل المائى لثلاثى أسايل جليسرول يفسفر بواسطة ATP ثم يتأكسد ويتحول إلى ثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات الذى يمكن أن يتحول بدوره إلى جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات. والمركب الوسيط جليسرالدهيد ٣ـ فوسفات يمكن أن يدخل فى سلسلة الإنحلال السُّكَّرِى أو يتحول فى الكبد إلى جلوكوز.



الأحماض الدهنية تتفكك بالأكسدة بيتا

أوضحت التجارب التى قام بها فرانز كنوب Franz Knoop عام ١٩٠٤ أن أكسدة الأحماض الدهنية تتم بالإزالة المتعاقبة لوحدات ثنائية الكربون التى تعرف بالأكسدة بيتا β - Oxidation. فقد قام بتغذية الكلاب على أحماض دهنية مستقيمة السلسلة تحتوى على مجموعة فينايل مرتبطة بذرة الكربون الطرفية. وبتحليل بول هذه الكلاب وجد أنها تحتوى على فينايل أسيتات عند تغذيتها على فينايل بيوترات، بالمقارنة فإن حمض البنزويك وجد أنه المركب المتكون فى حالة تغذيتها على فينايل بروبيونات (شكل ١٥ ـ ١). وعندما استخدمت أحماض دهنية مختلفة فى طول السلسلة المرتبطة بمجموعة الفينايل وجد بصورة عامة أن فينايل أسيتات هو المركب الناتج عند تغذية هذه الحيوانات على أحماض دهنية ذات عدد زوجى من ذرات الكربون، بينما حمض البنزويك هو المركب المتكون عند تغذية هذه الحيوانات على أحماض دهنية تحتوى على عدد فردى من ذرات الكربون. وقد استنتج كنوب من هذه النتائج أن الأحماض الدهنية تتفكك بأكسدة ذرة الكربون بيتا ولذلك اطلق على نظام أكسدة الأحماض الدهنية بهذه الطريقة بالأكسدة بيتا.

الحمض الدهنى يحتوى على عدد زوجى من ذرات الكربون



Phenylbutyrate Phenylacetate

الحمض الدهنى يحتوى على عدد فردى من ذرات الكربون

Phenylpropionate Benzoate

شكل ١٥ ـ ١

الأحماض الدهنية يتم تنشيطها قبل أكسدتها فى الميتوكوندريا

أوضح كينيدى Kennedy ولينىنجر Lehninger عام ١٩٤٩ أن الأكسدة بيتا للأحماض الدهنية تتم فى الميتوكوندريا، ثم أثبتت الأبحاث التالية أنه يتم تنشيط الأحماض الدهنية بإرتباطها بالمرافق الإنزيمى A قبل دخولها إلى مادة الأساس فى الميتوكوندريا. وتتم عملية التنشيط فى الغشاء الخارجى للميتوكوندريا بواسطة إنزيم acyl CoA synthetase الذى يدفع تكوين رابطة إسترثيول بين مجموعة الكربوكسيل للحمض الدهنى ومجموعة السلفهيدرويل فى المرافق الإنزيمى A (CoASH).

$$R-COO^- + ATP + CoASH \rightleftharpoons R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-SCoA + AMP + PPi$$

تستمد الطاقة اللازمة لهذا التفاعل من تحلل ATP إلى AMP والبيروفوسفات غير العضوية، ورغم أن هذا التفاعل يعتبر انعكاسى حيث تبلغ $\Delta G^{\circ`}$ −٢, كيلو سعرا/ مول وثابت الإتزان يقترب من الواحد، فإنه يتم دفع التفاعل إلى اليمين بتحلل البيروفوسفات بواسطة إنزيم بيروفوسفاتيز Pyrophosphatase.

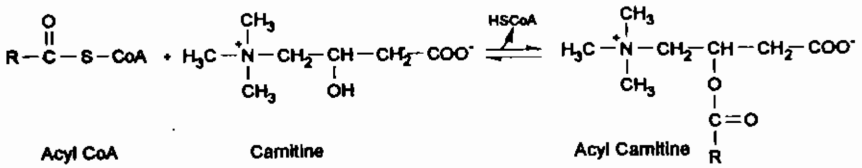
$$PP_i + HO_2 \rightarrow 2\ P_i \qquad \Delta G^{\circ`} = -\ 6.9\ Kcal\ /\ mol$$

ونظرا لأن التحلل المائى للبيروفوسفات يتم بصورة كاملة فى الخلايا فإن ذلك يدفع تفاعل التنشيط جهة اليمين فى إتجاه تكوين أسايل مرافق إنزيمى A ويكون التفاعل الكلى:

$$RCOO^- + CoASH + ATP + H_2O \rightarrow acylCoA + AMP + 2\ P_i + 2\ H^+$$

الأحماض الدهنية المنشّطة تُحمل عبر غشاء الميتوكوندريا الداخلى بواسطة الكارنيتين

تُنشّط الأحماض الدهنية على الغشاء الخارجى للميتوكوندريا بينما يتم أكسدتها فى مادة الأساس داخل الميتوكوندريا. ولاتستطيع مجموعات الأسايل طويلة السلسلة المرتبطة بالمرافق الإنزيمى A الإنتقال عبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا ولذلك فإنها تُنقل بواسطة نظام نقل خاص. فتحمل الأحماض الدهنية طويلة السلسلة والمنشّطة عبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا بواسطة الكارنيتين carnitine، ويتم ذلك بنقل مجموعة الأسايل المرتبطة بذرة الكبريت فى المرافق الإنزيمى A إلى مجموعة الهيدروكسيل فى الكارنيتين وتكوين أسايل ـ كارنيتين acyl -carnitine الذى يعبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا. وفى داخل الميتوكوندريا ترتبط مجموعة الأسايل مرة أُخرى مع الموافق الإنزيمى A مع تحرير الكارنيتين. ويحفز تفاعلات نقل مجموعة الأسايل إنزيم Carnitine acyltransferase.

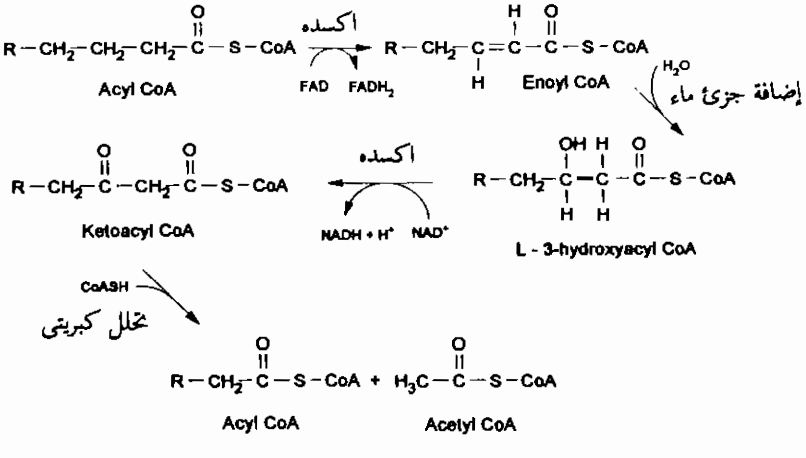


يوجد الكارنيتين فى معظم الأنسجة الحيوانية والنباتية وهو ضرورى لنقل الأحماض الدهنية طويلة السلسلة ولكنه ليس ضرورياً لنقل الأحماض الدهنية متوسطة السلسلة. الإنسان والفقاريات الأخرى تبنى الكارنيتين من الحمض الأمينى لايْسين، من ناحية أخرى فإن بعض الكائنات الدنيا مثل سوسة الدقيق mealworm ليس لها القدرة على بناء الكارنيتين ولذلك يجب أن تتحصل عليه فى المادة الغذائية. ومن الواضح أن نقص

الكارنيتين أو الخلل فى وظيفة إنزيم carnitine acyltransferase يؤدى إلى انخفاض معدل أكسدة الأحماض الدهنية طويلة السلسلة. وهذا الخلل قد وجد فعلا فى التوائم التى تتعرض للتقلص العضلى المؤلم achingmuscle cramps فى الفترة الأولى من الطفولة. وهذا التقلص العضلى يزداد بالصيام والتمارين العنيفة والتغذية على مواد عالية فى محتواها الدهنى. فتحت هذه الظروف فإن أكسدة الأحماض الدهنية تمثل مصدر الطاقة الرئيسى للكائن. وهذه الحالة توضح أن الخلل فى سريان الأيضات من جزء مستقل فى الخلية إلى جزء آخر قد يحدث مرض.

الدورة الواحدة فى أكسدة الحمض الدهنى المشبع تولد أسيتايل مرافق إنزيمى A و NADH و $FADH_2$

بعد عبور الأحماض الدهنية إلى داخل الميتوكوندريا يتم أكسدتها فى مادة الأساس داخل الميتوكوندريا. فتتفكك مجموعة الأسايل المشبعة المرتبطة بالمرافق الإنزيمى A خلال سلسلة متعاقبة ومتكررة من أربع تفاعلات : أكسدة يصاحبها اختزال الفلافين أدنين ثنائى النيوكليوتيد FAD، ثم إضافة جزئ ماء، ثم أكسدة تزدوج مع إختزال NAD^+، ثم فى النهاية تحلل كبريتى thiolysis (شكل ١٥ ـ ٢). وهذه السلسلة من التفاعلات



شكل ١٥ ـ ٢

سلسلة التفاعلات فى تفكك الأحماض الدهنية بمسار الأكسدة بيتا.

الأربعة التى تُعرف بمسار الأكسدة بيتا β- Oxidation تؤدى إلى تقصير سلسلة الأسايل للحمض الدهنى المشبع بذرتين كربون مع تكوين جزئ $FADH_2$ وجزئ NADH وجزئ أسيتايل مرافق إنزيمى A.

التفاعل الأول فى دورة تفكك الأحماض الدهنية المشبعة يشمل أكسدة أسايل مرافق إنزيمى A (acyl CoA) بواسطة إنزيم acyl CoA dehydrogenase ليُعطى إينويل مرافق إنزيمى A (enoyl CoA) الذى يحتوى على رابطة مزدوجة مخالفة بين ذرتى الكربون الفا (α) وبيتا (β)، أى بين ذرة الكربون الثانية والثالثة.

$$\text{Acyl CoA} + \text{E - FAD} \rightarrow \text{trans-}\Delta^2\text{ - enoyl CoA} + \text{E - FADH}_2$$

والنقطة الجديرة بالملاحظة هو أن إزالة الهيدروجين من أسايل مرافق إنزيمى A يُماثل بدرجة كبيرة إزالة الهيدروجين من السكسنات فى دورة حمض الستريك. وفى الحقيقة فإن التفاعلات الثلاثة الأولى من كل دورة من دورات تفكك الحمض الدهنى تُماثل الخطوات الثلاثة الأخيرة فى دورة حمض الستريك.

التفاعل التالى يتضمن إضافة جزئ ماء إلى الرابطة المزدوجة بواسطة إنزيم enoyl CoA hydratase.

$$\text{trans - }\Delta^2\text{ - Enoyl CoA} + H_2O \rightleftharpoons \text{L - 3 - hydroxyacyl CoA}$$

ويعتبر إنزيم enoyl CoA hydtatase متخصص فراغيا، فيتكون فقط المتشكّل الفراغى (steroisomer) L - ٣ـ هيدروكسى أسايل مرافق إنزيمى A عند إضافة الماء للرابطة المزدوجة من النوع المخالف trans double bond. ويقوم هذا الإنزيم أيضا بإضافة جزئ ماء إلى الرابطة المزدوجة من النوع المضاهى cis double bond، ولكن ناتج التفاعل فى هذه الحالة يكون المتشكّل D. وسوف نعود إلى هذه النقطة مرة ثانية عند مناقشتنا لأكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة.

إضافة الماء إلى إينويل ـ مرافق إنزيمى A هو مرحلة تجهيز أو إعداد لتفاعل الأكسدة الثانى الذى يُحوّل مجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون الثالثة إلى مجموعة كيتو مع

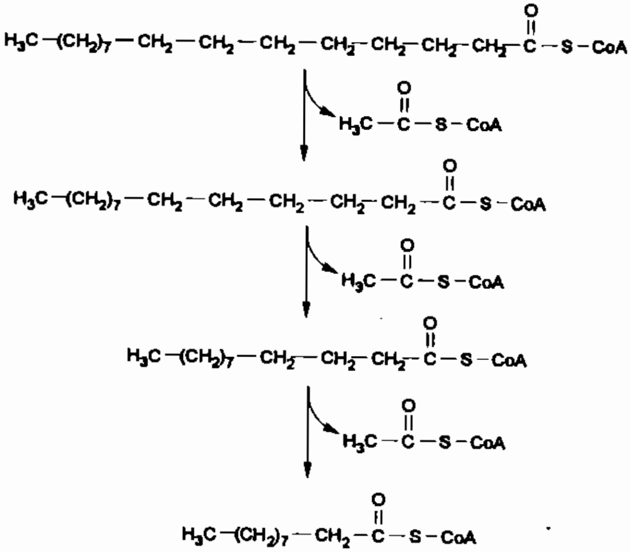
توليد NADH. يحفز هذا التفاعل إنزيم L- 3- hydroxyacyl CoA dehydrogenase وهو متخصص بدرجة مطلقة للمتشكّل L (L - isomer).

$$L - 3 - \text{Hydroxyacyl CoA} + NAD^+ \rightleftharpoons 3 - \text{ketoacyl CoA} + NADH + H^+$$

الخطوة النهائية فى دورة الأكسدة بيتا تشمل تفكك ٣ـ كيتو أسايل مرافق إنزيمى A بواسطة مجموعة الثيول فى جزئ مرافق إنزيمى A آخر مع تكوين أسايل مرافق إنزيمى A أقصر بذرتين كربون. يحفز هذا التفاعل إنزيم β - Ketothiolase.

$$3 - \text{Ketoacyl CoA} + \text{CoASH} \rightleftharpoons \text{acetyl CoA} + \text{acyl CoA}$$

أسايل مرافق إنزيمى A الناتج والذى يحتوى على ذرتين كربون أقل يدخل فى دورة جديدة من الأكسدة التى تبدأ بالتفاعل الذى يحفز إنزيم acyl CoA dehydrogenase (شكل ١٥ ـ ٣). ولإنزيمات enoyl CoA hydratase و hydroxyacyl dehydrog-



شكل ١٥ ـ ٣

الدورات الثلاثة الأولى فى تفكك حمض البالمتيك. فى كل دورة تزال وحدة ذات ذرتين كربون من النهاية الكربوكسيلية للحمض الدهنى.

جدول ١٥ ـ ١

التفاعلات الأساسية فى أكسدة الأحماض الدهنية (الأكسدة بيتا)

الخطوة	التفاعل	الإنزيم
١	حمض دهنى + ATP + CoA ⇌ أسايل مرافق إنزيمى PPi+ AMP +A	Acyl CoA Synthetase
٢	كارنيتين + أسايل مرافق إنزيمى A ⇌ أسايل كارنتين + CoA	Carntine acyltransferase
٣	أسايل مرافق إنزيمى E – FAD + A ← ترانس ـ Δ^2ـ اينويل مرافق إنزيمى $E\text{-}FADH_2$ + A	Acyl COA dehydrogenase (توجد عدة أنواع تختلف فى تخصصها بالنسبة لطول السلسلة)
٤	ترانس ـ Δ^2 ـ اينويل مرافق إنزيمى H_2O + A ⇌ L- ٣ ـ هيدروكسى أسايل مرافق إنزيمى A	Enoyl CoA hydrtase
٥	L-٣ـ هيدروكسى أسايل مرافق إنزيمى A ⇌ ٣ـ كيتو مرافق إنزيمى $NADH + H^+$ + A	L-3-h hydroxyacyl CoA dehydrogenase
٦	٣ـ كيتو مرافق إنزيمى CoA + A ⇌ أسيتايل مرافق إنزيمى A + أسايل مرافق إنزيمى A (أقصر بذرتين كربون)	β - ketithiolase

enase و β - Ketothiolase مدى واسع من التخصص بالنسبة لطول السلسلة الكربونية فى مجموعة الأسايل.

الأكسدة الكاملة للإستيارات تُنتج ١٤٦ جزئ ATP

يمكننا الآن حساب الطاقة الناتجة من أكسدة أى من الأحماض الدهنية المشبعة. فى كل دورة من دورات الأكسدة فإنه ينخفض عدد ذرات الكربون فى أسايل مرافق إنزيمى A بذرتين ويتكون فى نفس الوقت جزئ من كل من $FADH_2$ و NADH وأسيتايل مرافق إنزيمى A ، وبذلك فإنه يمكن كتابة التفاعل العام لكل دورة فى الصورة التالية:

$$C_n\text{ - acyl CoA} + FAD + NAD^+ + H_2O + CoA \rightarrow$$
$$C_{n-2}\text{ - acyl CoA} + FADH_2 + NADH + H^+ + \text{acetyl CoA}$$

يحتاج التفكك الكامل لاستياريل مرافق إنزيمى (C_{18} - acyl CoA) إلى ثمانية دورات، وبذلك فإن المعادلة الكلية لأكسدة إستياريل مرافق إنزيمى A هى:

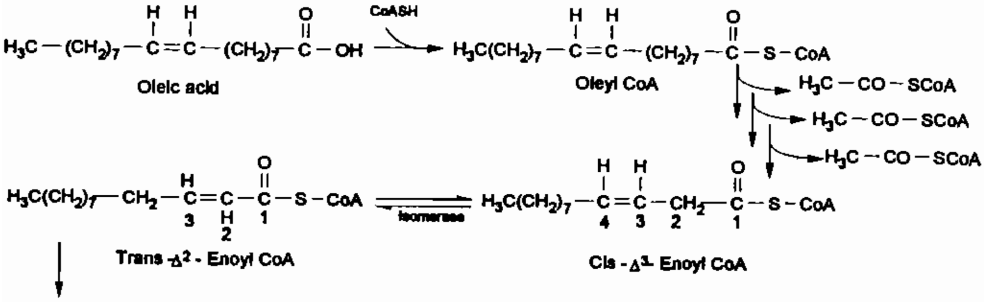
$$\text{Stearyl - CoA} + 8\ FAD + 8\ NAD^+ + 8\ CoA + 8H_2O \rightarrow$$
$$9\ \text{acetyl CoA} + 8\ FADH_2 + 8\ NADH + 8H^+$$

تتكون ثلاثة جزيئات ATP من أكسدة كل جزئ NADH فى سلسلة التنفس، بينما يتكون جزيئين ATP لكل جزئ $FADH_2$. بالإضافة إلى ذلك فإن أكسدة أسيتايل مرافق إنزيمى A فى دورة حمض الستريك ينتج ١٢ جزيئاً ATP. وعلى ذلك فإن عدد جزيئات ATP الناتجة من أكسدة إستياريل مرافق إنزيمى A هى ١٦ جزئ (من ٨ جزيئات $FADH_2$) و٢٤ (من ٨ جزيئات NADH) و ١٠٨ (من ٩ جزيئات أسيتايل مرافق إنزيمى A) يكون مجموعها الكلى ١٤٨ جزئ ATP. ونظرا لاستخدام رابطتين فوسفات غنية بالطاقة فى تنشيط الإستيارات حيث يتفكك جزئ ATP إلى AMP وجزيئين فوسفات فى تفاعل التنشيط، فإن الناتج الصافى من أكسدة الإستيارات هو ١٤٦ جزئ ATP.

أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة تحتاج إلى إثنين من الإنزيمات الإضافية

أوضحنا فى الجزء السابق مسار أكسدة الأحماض الدهنية المشبعة، إلاّ أن ثلاثى أسايل جليسرولات فى الحيوانات والنباتات تحتوى على نسبة مرتفعة من الأحماض الدهنية غير المشبعة التى تحتوى على رابطة مزدوجة أو أكثر فى السلسلة الكربونية. كيف يتم أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة؟ من الثابت أن الإنزيمات التى تشترك فى أكسدة الأحماض الدهنية المشبعة تستخدم أيضا فى أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة، إلاّ أن أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة تحتاج إلى إثنين من الإنزيمات الإضافية هما أيسوومريز isomerase وإبيمريز epimerase.

دعنا نأخذ حمض الأولييك oleic acid كمثال (شكل ١٥ ـ ٤)، هذا الحمض الدهنى الذى يحتوى على ١٨ ذرة كربون ورابطة مزدوجة بين ذرتى الكربون التاسعة والعاشرة يتنشط وينقل عبر غشاء الميتوكوندريا الداخلى بنفس الطريقة التى ينقل بها حمض الإستياريك. ثم يدخل أولييل مرافق إنزيمى A (oleyl CoA) بعد ذلك فى ثلاثة



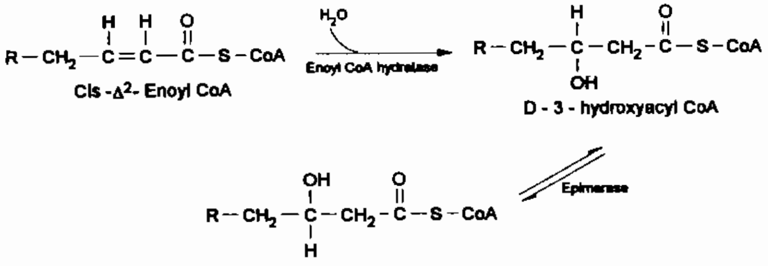
شكل ١٥ ـ ٤

أكسدة الحمض الدهنى أولييك غير المشبع مع توضيح دور إنزيم isomerase فى إزاحة الرابطة المزدوجة وتغيير هيئتها الفراغية من هيئة المضاهى Cis إلى هيئة المخالف Trans.

دورات تفكك من الأكسدة بيتا التى تحفز بنفس الإنزيمات المشتركة فى تفكك الأحماض الدهنية المشبعة. إلا أن Cis - Δ^3 - enoyl CoA وهو ناتج الدورة الثالثة لا يمثل مادة تفاعل لإنزيم acyl CoA dehydrogenase، حيث أن وجود رابطة مزدوجة بين ذرتى الكربون الثالثة والرابعة يمنع تكوين رابطة مزدوجة أخرى بين ذرتى الكربون الثانية والثالثة. مع ذلك فإنه يمكن التغلب على هذه المشكلة بواسطة أحد إنزيمات التشكُّل الفراغى isomerase الذى يقوم بإزاحة الرابطة المزدوجة بين ذرتى الكربون الثالثة والرابعة إلى موضع بين ذرتى الكربون الثانية والثالثة، كما أنه يقوم فى نفس الوقت بتغيير الهيئة الفراغية للرابطة المزدوجة من المضاهى Cis إلى المخالف trans. ويمكن بذلك من تكملة أكسدة المركب الناتج بنفس إنزيمات ومسار أكسدة الأحماض الدهنية المشبعة (شكل ١٥ ـ ٤).

الإنزيم الآخر وهو epimerase يكون ضرورياً لأكسدة الأحماض الدهنية عديدة الروابط المزدوجة. ولنأخذ مثالاً لذلك حمض اللينولييك linoleic acid الذى يحتوى

على رابطتين مزدوجتين فى هيئة المضاهى فى الموضع ٩ (Δ^9) والموضع ١٢ (Δ^{12}). يدخل لينولييل ـ مرافق إنزيمى A أيضا فى ثلاثة دورات أكسدة مماثلة للأحماض الدهنية المشبعة التى تؤدى إلى تكوين ثلاثة جزيئات أسيتايل مرافق إنزيمى A وأسايل مرافق إنزيمى A يحتوى على ١٢ ذرة كربون ورابطتين مزدوجتين أحدهما بين ذرتى الكربون الثالثة والرابعة والأخرى بين ذرتى الكربون السادسة والسابعة. ثم يقوم إنزيم isomerase بإزاحة الرابطة المزدوجة بين ذرتى الكربون الثالثة والرابعة إلى موضع بين ذرتى الكربون الثانية والثالثة وكذلك تعديل هيئتها الفراغية من المضاهى إلى المخالف، ثم يتفكك المركب الناتج بتفاعلات الأكسدة بيتا إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A وأسايل مرافق إنزيمى A تحتوى مجموعة الأسايل فيه على ٨ ذرات كربون ورابطة مزدوجة مضاهى فى الموضع ٢ ـ ٣. يقوم إنزيم enoyl CoA hydratase بعد ذلك بإضافة جزئ ماء إلى الرابطة المزدوجة ولكن ناتج التفاعل فى هذه الحالة هو المشابه D- ٣ـ هيدروكسى مرافق إنزيمى A بدلا من المشابه L الذى يتكون من أكسدة الأحماض الدهنية المشبعة، لذلك يقوم إنزيم epimerase بتحويل الصورة D إلى الصورة L لهيدروكسى أسايل مرافق إنزيمى A (شكل ١٥ ـ ٥). ويمكن للمركب الناتج أن يتأكسد فى خطوات مشابهة لتفاعلات أكسدة الأحماض الدهنية المشبعة.



شكل ١٥ ـ ٥

تكوين D- ٣ـ هيدروكسى مرافق إنزيمى A وتحويله بواسطة إنزيم eipmerase إلى المتشكّل L الذى يتأكسد بدورة تفاعلات مشابهة لتفاعلات أكسدة الأحماض الدهنية المشبعة.

أكسدة الأحماض الدهنية التى تحتوى على عدد فردى من ذرات الكربون

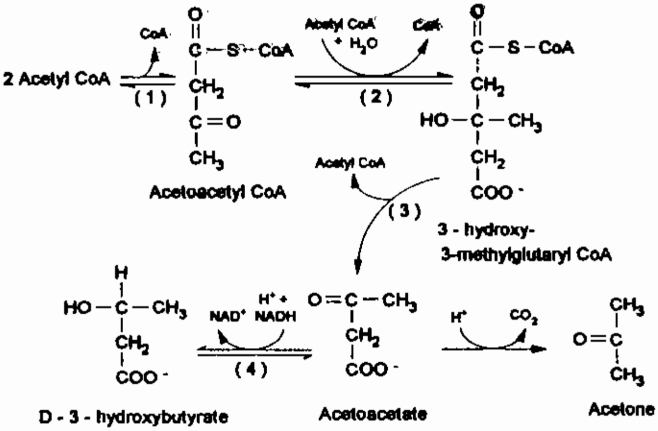
بالرغم من أن الليبيدات الطبيعية تحتوى عادة على أحماض دهنية ذات عدد زوجى من ذرات الكربون، إلاّ أن الأحماض الدهنية التى تحتوى على عدد فردى من ذرات الكربون توجد بكميات كبيرة فى ليبيدات عدد كبير من النباتات وبعض الكائنات البحرية. أضف إلى ذلك أن الأبقار والحيوانات المجترة الأخرى تكوّن كمية كبيرة من حمض البروبيونيك (٣ ذرات كربون) أثناء تخمر الكربوهيدرات فى معدتها الأولى، ثم تمتص البروبيونات وتنتقل إلى الكبد والأنسجة الأخرى حيث يتم أكسدتها. تتأكسد الأحماض الدهنية طويلة السلسلة التى تحتوى على عدد فردى من ذرات الكربون بنفس مسار أكسدة الأحماض الدهنية التى تحتوى على عدد زوجى من ذرات الكربون، إلاّ أن الدورة الأخيرة فى التفكك تؤدى إلى تكوين أسيتايل مرافق إنزيمى A وبروبيونايل مرافق إنزيمى A (Propionyl CoA). وبينما تتأكسد مجموعات أسيتايل مرافق إنزيمى A بدخولها مباشرة إلى دورة حمض الستريك فإن الوحدة ثلاثية الكربون المنشطة فى بيروبيونايل مرافق إنزيمى A تدخل دورة حمض الستريك بعد تحولها إلى سكسنايل مرافق إنزيمى A (Succinyl CoA). وسوف نناقش فى الفصل التالى (صفحة ٥١٧) مسار تحول بروبيونايل مرافق إنزيمى A إلى سكسنايل مرافق إنزيمى A، حيث أن بروبيونايل مرافق إنزيمى A يتكون أيضا من أكسدة بعض الأحماض الأمينية.

تتكون الأجسام الكيتونية من أسيتايل مرافق إنزيمى A عندما تكون أكسدة الأحماض الدهنية هى السائدة

فى الإنسان وفى معظم الثدييات الأخرى فإن أسيتايل مرافق إنزيمى A الناتج من أكسدة الأحماض الدهنية يدخل فى دورة حمض الستريك وذلك عندما يكون تفكك الدهون والكربوهيدرات فى حالة توازن مناسبة. فالأساس الجزيئى للقول المأثور أن الدهون تحترق فى لهب من الكربوهيدرات قد أصبح واضحا الآن. فدخول أسيتايل مرافق إنزيمى A فى دورة حمض الستريك يعتمد على توفر أوكسالو أسيتات لتكوين السترات، إلاّ أنه فى حالة ما يكون تفكك الدهون هو السائد فإن أسيتايل مرافق إنزيمى A يدخل فى مسار

مختلف، والسبب فى ذلك هو إنخفاض تركيز أوكسالو أسيتات فى حالة عدم توفر الكربوهيدرات أو عدم استخدامها بمعدل مناسب. ففى حالة الصيام وفى مرضى السكر diabetes تستخدم أوكسالو أسيتات فى تكوين الجلوكوز وبذلك لا تتوفر بكميات مناسبة للتكثف مع أسيتايل مرافق إنزيمى A . وتحت هذه الظروف فإن أسيتايل مرافق إنزيمى A يستخدم فى تكوين أسيتوأسيتات و D-٣- هيدروكسى بيوترات. أحيانا يطلق على أسيتوأسيتات و ٣- هيدروكسى بيوترات والأسيتون التى تتكون تحت ظروف سيادة أكسدة الدهون بالإجسام الكيتونية keton bodies.

يتكون أسيتوأسيتات من أسيتايل مرافق إنزيمى A فى ثلاثة خطوات (شكل ١٥ - ٦). فى الخطوة الأولى يتكاثف جزيئين أسيتايل ويتكون أسيتو أسيتايل مرافق إنزيمى A (acetoacetyl CoA). وهذا التفاعل الذى يحفز بإنزيم ثيوليز thiolase هو التفاعل الانعكاسى لخطوة الانحلال الثيولى فى أكسدة الأحماض الدهنية. يتفاعل أسيتو أسيتايل مرافق إنزيمى A فى الخطوة التالية مع أسيتايل مرافق إنزيمى A والماء ليعطى ٣-



شكل ١٥ - ٦

تكوين أسيتو أسيتات و ٣- هيدروكسى بيوترات والأسيتون من أسيتايل مرافق إنزيمى A . الإنزيمات التى تحفز هذه التفاعلات هى (١) 3- Ketothiolase، (٢) hydroxymethylglutaryl CoA synthetase-، (٣) hydroxymethylglutaryl CoA cleavage enzyme، (٤) 3- hydroxybutyrate dehydrogenase تُزال مجموعة الكربوكسيل تلقائيا من أسيتوأسيتات ليتكون الأسيتون.

هيدروكسى ـ٣ـ ميثايل جلوتارايل مرافق إنزيمى 3- hydroxy -3- methylglutaryl) (CoA والمرافق الإنزيمى A. بعد ذلك يتفكك ٣ـ هيدروكسى ـ٣ ميثايل جلوتاريل مرافق إنزيمى A ليُعطى أسيتايل مرافق إنزيمى A وأسيتو أسيتات. ومجموع هذه التفاعلات هو:

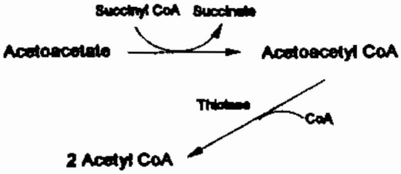
$$2\ \text{Acetyl CoA} + H_2O \rightarrow \text{acetoacetate} + 2\ \text{CoA} + H^+$$

يتكون ٣ـ هيدروكسى بيوترات 3- hydroxybuyrate باختزال أسيتو أسيتات فى مادة الأساس داخل الميتوكوندريا. ونسبة ٣ـ هيدروكسى بيوترات إلى أسيتو أسيتات تعتمد على نسبة NADH إلى NAD^+ داخل الميتوكوندريا. من ناحية أخرى فإن أسيتو أسيتات يتحول تلقائيا ولكن ببطئ إلى الأسيتون acetone.

الأسيتو أسيتات تُمثل الوقود الأساسى لبعض الأنسجة

الموضع الرئيسى لإنتاج الأسيتو أسيتات و٣ـ هيدروكسى بيوترات هو الكبد، وتنتشر هذه المواد من ميتوكوندريا خلايا الكبد إلى الدم حيث تنتقل إلى الأنسجة المحيطة (السطحية) Peripheral tissues حيث تُمثل جزيئات وقود مهمة لهذه الأنسجة. ومن الثابت أن عضلات القلب والقشرة الخارجية للكلية تُفضل إستخدام أسيتو أسيتات عن الجلوكوز، بالمقارنة فإن الجلوكوز يُمثل الوقود الأساسى للمخ فى الأشخاص الذين يتناولون غذاء متوازن. وبالرغم من ذلك فإن المخ يتأقلم على إستخدام الأسيتو أسيتات أثناء التجويع وفى مرضى السكر، وفى حالة التجويع الشديد فإن ٧٥٪ من الوقود المستخدم بالمخ يستمد من أسيتو أسيتات.

تُنشط أسيتو أسيتات بنقل المرافق الإنزيمى A إليها من سكسنايل مرافق إنزيمى A فى تفاعل يُحفز بإنزيم CoA transferase خاص (شكل ١٥ ـ ٧). يتفكك بعد ذلك أسيتو أسيتايل مرافق إنزيمى A بواسطة إنزيم ثيوليز thiolase ليعطى جزيئين أسيتايل مرافق إنزيمى A يمكنهما الدخول فى دورة حمض الستريك. يفتقد الكبد إنزيم CoA trans-ferase ولذلك لا يستطيع إستخدام أسيتو أسيتات ولكن يقوم بتصديرها إلى الأعضاء الأخرى.



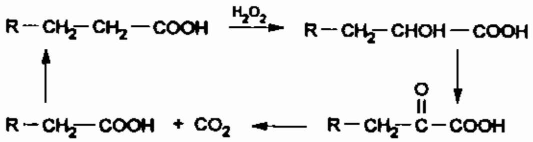
شكل ١٥ ـ ٧
استخدام أسيتو أسيتات كجزيئات وقود. فيمكن أن تتحول أسيتو أسيتات إلى جزيئين أسيتايل مرافق إنزيمى A الذى يمكن أن يدخل مباشرة إلى دورة حمض الستريك.

ويمكن إعتبار أسيتو أسيتات كصورة ذائبة فى الماء سهلة الإنتقال لوحدات الأسيتايل. فتتحرر الأحماض الدهنية من الخلايا الدهنية التى تتحول إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A فى الكبد الذى يقوم بدوره بتصديرها إلى الأنسجة الأخرى فى صورة أسيتو أسيتات. لأسيتو أسيتات دور تنظيمى فارتفاع مستواها فى الدم يؤدى إلى خفض معدّل التحلل الدهنى فى الخلايا الدهنية.

توجد مسارات ثانوية لأكسدة الأحماض الدهنية هى الأكسدة الفا (α) والأكسدة اوميجا (ω)

بالرغم من أن نظام الأكسدة بيتا يُمثل من الناحية الكمية الميكانيكية الأساسية لأكسدة الأحماض الدهنية فى جميع الكائنات، فإن السلسلة الهيدروكربونية للأحماض الدهنية يمكن أن تتعرض للأكسدة بواسطة اثنين من أنظمة الأكسدة الأخرى ألا وهى الأكسدة ألفا α - oxidation والأكسدة أوميجا ω - oxidation.

الأكسدة ألفا: اكتشف هذا النظام أولا فى عدد من البذور النابتة ثم وجد بعد ذلك فى أنسجة أوراق النباتات وفى كبد الثدييات وأنسجة المخ. وفى هذا المسار فإن الأحماض الدهنية تدخل فى دورات متعاقبة من الأكسدة ألفا حيث تؤدى كل دورة إلى إزالة مجموعة الكربوكسيل فى صورة CO_2 (شكل ١٥ ـ ٨). ومن المعتقد أن الخطوة الأولى فى نظام الأكسدة الفا فى البذور تستخدم إنزيم البيروكسيدير Pyroxidase و H_2O_2 لإدخال مجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون الفا، بينما يبدو أن نظام الأكسدة الفا فى أوراق النباتات والثدييات يستخدم إنزيم الاكسيدير Oxidase و O_2.

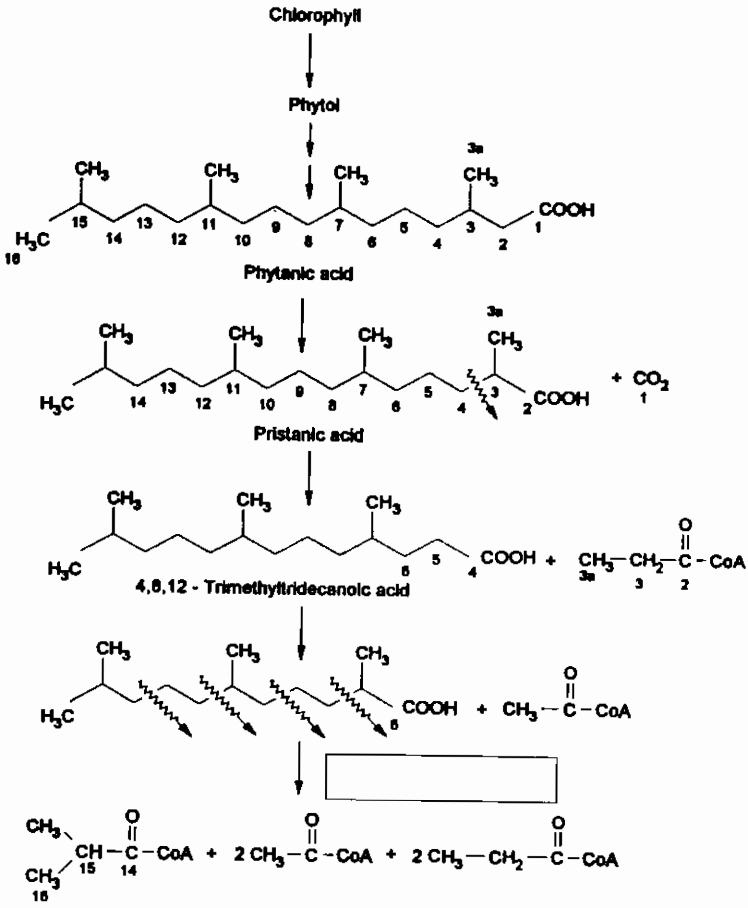


شكل ١٥ ـ ٨

خطوت الأكسدة ألفا. فى أواق النباتات. الكبد والمخ يستخدم الأكسجين الجزيئى بدلا من H_2O_2 فى خطوة إدخال مجموعة الهيدروكسيل.

وبالرغم من أن الدور الفسيولوجى لنظام الأكسدة ألفا فى النباتات لم يتضح بعد (أحد الإقتراحات هو اشتراكه فى أكسدة الأحماض الدهنية المتفرعة السلسلة)، فإن له دور مهم فى أنسجة الثدييات ألا وهو أكسدة حمض الفيتانيك Phytanic acid الذى يتكون من كحول الفيتول Phytol وهو أحد مكونات الكلوروفيل الذى نتناوله فى الخضراوات الخضراء. فنجد أن حمض الفيتانيك يحتوى على مجموعة ميثايل متفرعة من ذرة الكربون بيتا التى تعوق سلسلة تفاعلات الأكسدة بيتا، وللتغلب على ذلك يدخل حمض الفيتانيك أولا دورة أكسدة ألفا التى تزيل مجموعة كربوكسيل ويتكون حمض البريستانيك Pristanic acid، وهذا الحمض يمكن أن يتأكسد بعد ذلك بواسطة نظام الأكسدة بيتا (شكل ١٥ ـ ٩). ولقد اكتشف أن مرض Refsum وهو مرض وراثى نادر يرجع إلى فقدان المرضى لنظام الأكسدة ألفا وبذلك لا يتم أكسدة حمض الفيتانيك الذى يتراكم نتيجة لذلك فى الدم والأنسجة العصبية. يتضح من ذلك أن دور نظام الأكسدة ألفا فى الثدييات هو إمكان عبور المجموعات المعيقة فى السلسلة الهيدروكربونية للأحماض الدهنية حتى يمكن بعد ذلك أكسدتها بنظام الأكسدة بيتا. كذلك أيضا يقوم نظام الأكسدة الفا بتخليق الأحماض الدهنية التى تحتوى على مجموعة هيدروكسيل فى الموضع ألفا والتى تُمثل مكونات مهمة فى الليبيدات المركبة.

الأكسدة أوميجا: يوجد نظام الأكسدة أوميجا فى كبد الثدييات والنباتات وفى عدد من البكتريا الهوائية. وفى الأكسدة أوميجا تتأكسد مجموعة الميثايل الطرفية إلى مجموعة هيدروكسى ميثايل أو مجموعة ألدهيد أو مجموعة كربوكسيل (شكل ١٥ ـ ١٠). وهذه المشتقات الأكسجينية للأحماض الدهنية تُمثل عناصر أساسية فى طبقة الكيوتين



شكل ١٥ ـ ٩

مخطط يوضح أكسدة حمض الفيتانيك بواسطة الأكسدة ألفا والأكسدة بيتا.

cutin التى توجد على سطح أجزاء النباتات فوق سطح التربة (أوراق وسيقان)، وطبقة السوبرين suberin التى توجد على سطح خلايا الجذور والدرنات. والأكسدة أوميجا فى الثدييات تعتبر مهمة فى أكسدة الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة التى تحتوى على ٦ إلى ١٠ ذرات كربون. كذلك نجد أن البكتريا الهوائية التى تحتوى على نظام الأكسدة

$$CH_3-(CH_2)_8-COOH \longrightarrow HOOC-(CH_2)_8-COOH$$

شكل ١٥ ـ ١٠

الأكسدة أوميجا لحمض ديكانويك

أوميجا تحول الهيدروكربونات والأحماض الدهنية إلى مواد ذائبة فى الماء، لذلك استخدمت هذه الأنواع من البكتريا فى الآونة الأخيرة فى تفتيت وإذابة بقع النفط الملوثة للبحار.

المراجع

Bressler, R. : Fatty Acid Oxidation, Compr. biochem., 18: 331 - 359, 1970.

Conn, E. E., P. K. Stumpf; G. Bruening, and R. H. Doi : Outlines of Biochemistry (5th ed.), John Wiley & Sons, New York, 1987.

Cunningham, E. B. : Biochemistry : Mechanisms of Metabolism, McGraw - Hill, New York, 1978.

Garland, P. B., D. Shepherd; D. G. Nicholls; D. W. Yattes, and P. A. Light : Interactions Between Fatty Acid Oxidation and the Tricaboxylic Acid Cycle. In Lowenstein, J. M., (ed.), Citric Acid Cycle : Control and compatrmentation, pp. 163 - 212, Dekker, 1969.

Greville, D. G., and P. V. Tubbs : "Catabolism of Long chain fatty Acids in Mammalian Tissues," Essays biochem., 4: 155 - 212, 1968.

Lehninger, A. L. : Principles of Biochemistry, Worth, New York, 1982.

McGarry, J. D., and D. W. Foster : Regulation of Hepatic Fatty Acid Oxidation and Keton Body Production, Ann. Rev. Biochem., 49: 395 - 420, 1980.

Metzler, D. E. : Biochemistry : The Chemical Reactions of Living Cells, Academic, Press, New York, 1977.

Newsholme, E. A., and C. Start : Regulation in Metabolism, Wiley, 1973.

Strayer, L. : Biochemistry, 2nd ed., Freeman, San Francisco, 1981.

Zubay, G. (Coord, author) : Biochemistry, Addison - Wesley, Reading Mass., 1983.

تمارين

١ ـ أجب عن الجمل التالية بصح أو خطأ. وإذا كانت خطأ وضّح لماذا

أ ـ الطاقة الحرة الناتجة من أكسدة الأحماض الدهنية أكبر من تلك الناتجة من كمية مماثلة من الكربوهيدرات وذلك لأن الأحماض الدهنية توجد فى حالة مؤكسدة مرتفعة.

ب ـ التفكك التأكسدى للحمض الدهنى يبدأ عند الطرف الكربوكسيلى للجزئ.

جـ ـ الأحماض الدهنية ذات العدد الزوجى من ذرات الكربون هى فقط التى تعطى أسيتايل - CoA عند أكسدتها.

٢ ـ اكتب المعادلة المضبوطة لتحول الجليسرول إلى بيروفات، ما هى الإنزيمات المطلوبة بالإضافة إلى إنزيمات مسار الإنحلال السكّرى.

٣ ـ اكتب المعادلة المضبوطة لتحول حمض الإستياريك إلى أسيتو أسيتات.

٤ ـ ما هى كمية الطاقة فى صورة ATP الناتجة من الأكسدة الكاملة لحمض الأولييك.

٥ ـ الجلوكوز سكر ألدهيدى يحتوى على ٦ ذرات كربون وحمض الهكسانويك حمض دهنى قصير السلسلة يحتوى أيضا على ٦ ذرات كربون

أ ـ ما هو عدد جزيئات ATP التى تنتج من الأكسدة الكاملة لكل منهما إلى CO_2 ؟

ب ـ ما هو عدد جزيئات ATP التى تنتج من الأكسدة الكاملة لكل منهما إلى CO_2 لكل ذرة كربون فى الجزئ؟

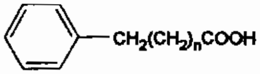
جـ ـ هل عدد جزيئات ATP لكل ذرة كربون للجزيئان متساوية أم لا ـ وإذا كانت مختلفة فما هو مصدر هذا الإختلاف؟

٦ ـ واحد ميكرومول من حمض دهنى مشبع مستقيم السلسلة ذات ١٢ ذرة كربون يحتوى على نظير الهيدروجين المشع تريتيوم بدلا من الهيدروجين (C^3H_3 $(C^3H_2)_{10}$ COO^3H) إضيف إلى مستحضر من الميتوكوندريا التى تستطيع أكسدته كلية إلى أسيتايل CoA. فإذا تم فصل الـ ٦ ميكرومول أسيتايل -CoA الناتجة من مخلوط التفاعل وتم تحليلها مائيا إلى الأسيتات واختبرت للنشاط الإشعاعى ـ ما هى نسبة التريتيوم إلى الكربون فى الأسيتات الناتجة؟

٧ ـ علمت البالميتات بصورة متجانسة بواسطة التريتيوم (^3H) حيث أعطت نشاط نوعى يساوى ٢,٤٨ × ٨١٠ عد فى الدقيقة (cpm) لكل ميكرومول من البالميتات ثم أضيفت إلى مستحضر من الميتوكوندريا الذى يؤكسدها إلى أسيتايل -CoA، ثم فصل أسيتايل -CoA وحلل مائيا إلى الأسيتات. وكان النشاط الإشعاعى للأسيتات المفصولة لكل ميكرومول أسيتات تساوى ١ × ٧١٠ (cpm). هل هذه النتيجة تتوافق مع مسار الأكسدة بيتا، اشرح ذلك. ما هو المسار النهائى للتريتيوم المزال؟

٨ ـ بعكس الرأى القديم فإن الجمل لا يخزّن ماء فى سنمه ولكنه فى الحقيقة يحتوى من مخزون دهنى كبير. كيف يمكن لهذا المخزون الدهنى الكبير أن ستخدم كمصدر للماء؟ إحسب كمية الماء (بالجالون) التى يمكن أن تنتج بواسطة الجمل من واحد رطل من الدهن. افترض للتبسيط أن الدهن يتألف كلية من ثلاثى البالميتين (tripalmitin).

٩ ـ تم فصل أحد الأيضات المتبلورة من بول أرنب الذى تم تغذيته على حمض دهنى مستقيم السلسلة يحتوى فى طرفه على مجموعة فينايل.



٣٠٢ ملليجرام من هذه الأيضة تم معادلتها بواسطة ٢٢,٢ مل من محلول ١, ٠ولر أيدروكسيد صوديوم

أ ـ ما هو الوزن الجزيئى والتركيب المحتمل لهذه الأيضة.

ب ـ هل يحتوى الحمض الدهنى الذى أعطى للأرنب على عدد زوجى أو عدد فردى من مجموعات الميثيلين. $(-CH_2-)$ بمعنى آخر هل n عدد زوجى أو فردى ـ فسر ذلك.

١٠ ـ تم أكسدة حمض البالمتيك المعلم بالكربون ١٤(^{14}C) فى ذرة الكربون ٩ تحت الظروف التى تعمل فيها دورة حمض الستريك ـ ما هو موضع ^{14}C فى (أ) أسيتايل ـ CoA (ب) حمض الستريك (جـ) بيوتريل -CoA ؟. افترض فقط دورة واحدة من دورة حمض الستريك.

١١ ـ إنزيم Pyruvate carboxylase هو إنزيم مُنظِّم ينشط بواسطة المؤثر الألوستيرى اسيتايل CoA - فسر لماذا يعتبر هذا التنظيم ميزة للكائن.

١٢ ـ اكتب المعادلة الكلية للأكسدة الكاملة لحمض β- هيدروكسى بيوتريك فى الكلْية.

فصل ١٦

إنحلال الأحماض الأمينية

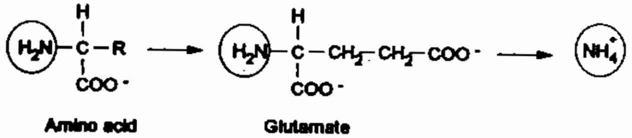
Amino Acid Degradation

فى الحيوانات الراقية تُستخدم الأحماض الأُمينية أساساً كوحدات بنائية للبروتين وكمواد أولية لعديد من الجزيئات البيولوجية الأخرى، مع ذلك فإنها تُستخدم كمصدر للطاقة خاصة عندما تكون الكمية المُعطاة أكبر من الكمية اللازمة لإحلال البروتين فى جسم الكائن، فالأحماض الأمينية لا يمكن تخزينها بالمقارمة بالأحماض الدهنية والجلوكوز، كما لا يمكن إفرازها. وبالرغم من إمكان إستخدام الأحماض الأمينية فى توليد الطاقة خاصة فى البذور المخزنة للبروتينات وأثناء فترة الشيخوخة Sensence فى النباتات، إلاّ أن الإتجاه النهائى لأيض الأحماض الأمينية فى النباتات الراقية هو بنائها وليس أكسدتها لأن النباتات تتجّه إلى النمو بصورة مستمرة. من ناحية أخرى فإن إنحلال الأحماض الأمينية هو طريق غير سائد فى معظم البكتريا، مع ذلك فإن بعض أنواع البكتريا لها القدرة على استخدام الأحماض الأمينية كمصدر للطاقة خاصة إذا شكّلت الأحماض الأمينية المصدر الكربونى الوحيد للكائن. وعند إنحلال الأحماض الأمينية تُزال مجموعة الأمينو ألفا التى قد يعاد استخدامها فى بناء مركبات نتروجينية أخرى أو تفرز فى صور مختلفة، أما الهيكل الكربونى الناتج فيتحول إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A أو اسيتو اسيتايل مرافق إنزيمى A أو بيروفات أو إلى أحد المركبات الوسيطة فى دورة حمض الستريك.

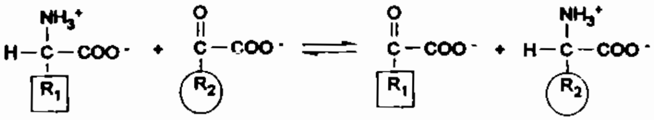
تتحول مجموعة الأمينو ألفا فى الأحماض الأمينية إلى أيون الأمونيوم بواسطة نقل مجموعة الأمينو والإزالة بالأكسدة

فى هدم الأحماض الأمينية يجب أن نأخذ فى الإعتبار مسارى مجموعة الأمينو والهيكل

الكربونى، وسوف نناقش أولا مسار مجموعة الأمينو ثم ننتقل بعدها إلى مسار الهيكل الكربونى. ففى عملية الهدم تُنقل مجموعة الأمينو ألفا (α) لعدد كبير من الأحماض الأمينية إلى الفا كيتو جلوتارات لتعطى الجلوتامات التى يُزال منها مجموعة الأمينو بالأكسدة لتعطى أيون الأمونيوم NH_4^+.



تقوم إنزيمات نقل مجموعة الأمينو transaminases (تُدعى أيضا aminotransfe-rase) بنقل مجموعة الأمينو من الحمض الأمينى إلى أحد الأحماض الكيتونية ألفا.



يعتبر إنزيم جلوتامات ترانس أمينيز glutamate transaminase أهم إنزيمات نقل مجموعة الأمينو والذى يحفز نقل مجموعة الأمينو إلى ألفا كيتو جلوتارات.

$$\alpha\text{ - Amino acid} + \alpha\text{ - Ketoglutarate} \rightleftharpoons \alpha\text{ - Keto acid} + \text{glutamate}$$

إنزيم ألآنين ترانسَ أمينيز alanine transaminase الذى يوجد أيضا فى أنسجة الثدييات يحفز نقل مجموعة الأمينو من الأحماض الأمينية إلى البيروفات.

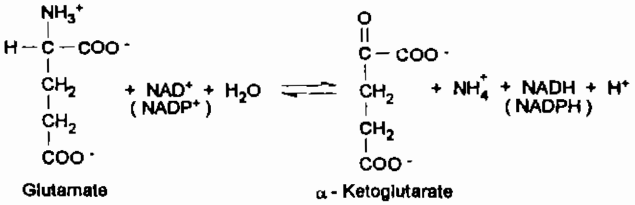
$$\alpha\text{ - Amino acid} + \text{Pyruvate} \rightleftharpoons \alpha\text{ - Keto acid} + \text{Alanine}$$

والحمض الأمينى ألآنين المتكون من هذا التفاعل يمكن أن ينقل مجموعته الأمينية إلى الفاكيتوجلوتارات ويتكون الجلوتامات والبيروفات. وعلى ذلك فإن الإنزيمات جلوتامات ترانس أمينيز وألانين ترانس أمينيز ينقلان مجموعات الأمينو من الأحماض الأمينية المختلفة إلى الجلوتامات.

كل إنزيمات نقل مجموعة الأمينو transaminases تحتوى على فوسفات البيريدوكسال كمجموعة تعويضية prothetic group، وفوسفات البيريدوكسال وهو الصورة النشطة للبيريدوكسين أو فيتامين B6 تعمل كحامل وسيط لمجموعة الأمينو على المركز النشط لإنزيمات نقل مجموعة الأمينو (صفحة ٢٩٤).

والجلوتامات المتكونة تُمثل مخزن نتروجينى للكائن الحى حيث تستخدم مجموعة الأمينو فى الجلوتامات فى بناء المركبات النتروجينية المختلفة. أما مجموعات الأمينو الزائدة فى صورة جلوتامات فتتحول إلى أيون الأمونيوم. وفى كلتا الحالتين فإن إزالة مجموعة الأمينو من الجلوتامات تولد ألفا كيتوجلوتارات الذى يمكن أن يستقبل مجموعات أمينو جديدة من الأحماض الأمينية.

تزال مجموعة الأمينو بالأكسدة من الجلوتامات لتنتج أيون الأمونيوم وألفا كيتوجلوتارات، يحفز هذا التفاعل إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز glutamate dehydrog-enase الذى يستخدم NAD^+ أو $NADP^+$ كمستقبل للإلكترونات.



يوجد إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز فقط فى مادة الأساس للميتوكوندريا، وهو الإنزيم المسئول عن تكوين معظم أيونات الأمونيوم فى الأنسجة الحيوانية حيث أن الجلوتامات هى الحمض الأمينى الوحيد الذى يمكن إزالة مجموعته الأمينية بمعدّل كبير. يتألف إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز من ستة وحدات متشابهة ويثبّط بواسطة الأدينوزين ثلاثى الفوسفات والجوانوزين ثلاثى الفوسفات بينما ينشّط بواسطة الأدينوزين ثنائى الفوسفات والجوانوزين ثنائى الفوسفات.

ومجموع التفاعلات التى تُحفز بواسطة إنزيمى ترانس أمينيز وجلوتامات ديهيدروجنيز هى:

$$\alpha\text{ - Amino acid} + NAD^+ + H_2O \rightleftharpoons \alpha\text{ - Keto acid} + NH_4^+ + NADH + H^+$$

$(NADP^+)$ $(NADPH)$

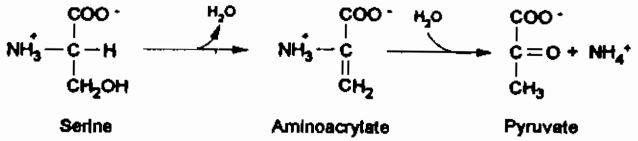
مجموعة الأمينو فى السيرين والثريونين يمكن أن تزال مباشرة

يمكن أن تتحول مجموعة الأمينو فى السيرين Serine والثريونين threonine مباشرة إلى NH_4^+ وذلك لأن كل منهما يحتوى على مجموعة هيدروكسيل فى السلسلة الجانبية. يحفز تفاعل الإزالة المباشرة لمجموعة الأمينو إنزيم سيرين ديهيدراتيز Serine de-hydratase وثريونين ديهيدراتيز threonine dehydratase اللذان يحتويان على فوسفات البيريدوكسال pyridoxal Phosphate كمجموعة تعويضية.

$$\text{Serine} \longrightarrow \text{Pyruvate} + NH_4^+$$

$$\text{Threonine} \longrightarrow \alpha\text{- Ketobuterate} + NH_4^+$$

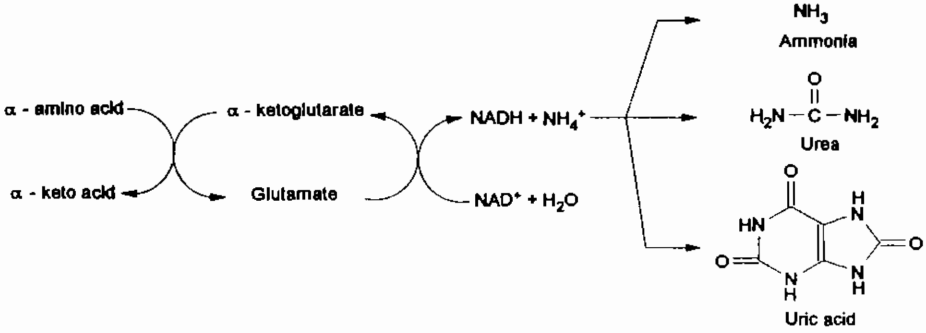
يطلق على هذين الإنزيمين ديهيدراتيز dehyratase وذلك لأنه يسبق إزالة مجموعة الأمينو إزالة جزئ ماء، فيفقد السيرين ذرة هيدروجين من ذرة الكربون ألفا ومجموعة هيدروكسيل من ذرة الكربون بيتا ويتكون أمينو ـ أكريلات aminoacrylate، وهذا المركب غير الثابت يتفاعل مع الماء ليعطى البيروفات و NH_4^+.



أيونات الأمونيوم تفرز خارج الكائن الحى فى صور مختلفة

أوضحنا فى الجزء السابق كيف تتكون الأمونيا من الجلوتامات بواسطة إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز، إلا أن الامونيا الحرة تعتبر سامة لمعظم الكائنات خاصة الإنسان، ولذلك فإنها تفرز خارج الكائن الحى فى صور مختلفة. ففى معظم الفقاريات الأرضية تتحول

NH_4^+ إلى يوريا Urea حيث يتم إفرازها خارج جسم الكائن الحى. وفى الطيور والزواحف الأرضية تتحول NH_4^+ إلى حمض اليوريك Uric acid حيث يتم إفرازه. بينما فى عدد كبير من الحيوانا المائية تفرز NH_4^+ مباشرة (شكل ١٦ ـ ١). وهذه الأقسام الثلاثة من الكائنات الحيـة يطلق عليها على التوالى Ureotelic و Uricotelic و Ammonotelic.



شكل ١٦ ـ ١

الصور المفرزة لنتروجين مجموعة الأمينو فى الكائنات المختلفة.

الجلوتامين يحمل الأمونيا من الأنسجة المحيطة إلى الكبد حيث يتم تحويلها إلى يوريا

تكوين الأمونيا من الجلوتامات بواسطة إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز يتم تقريبا فى معظم الأنسجة بينما تحويل الأمونيا إلى يوريا وهى الصورة المفرزة يتم أساساً فى الكبد ولو أن الكُلْية تعتبر نشطة أيضا فى هذا التحول. كيف يمكن إذن نقل الأمونيا السامة من الأنسجة المحيطة Peripheral tissues إلى الكبد أو الكُلْية ؟.

فى معظم الحيوانات يتم نقل الأمونيا من الأنسجة المحيطة إلى الكبد أو الكُلْية بإدماج الأمونيا مع الجلوتامات glutamate وتكوين الجلوتامين glutamine. يحفز هذا التفاعل إنزيم جلوتامين سنثتيز glutamine synthetse.

$$ATP + NH_4^+ + Glutamate \rightarrow ADP + P_i + Glutamine + H^+$$

الجلوتامين مركب غير سام كما أنه لا يحمل شحنة وبذلك فإنه يمر بسهولة خلال الأغشية الخلوية إلى الدم حيث ينقل إلى الكبد. وفى الكبد يحفز إنزيم جلوتامينيز glu-taminase تحول الجلوتامين إلى أمونيا وجلوتامات.

$$\text{Glutamine} + H_2O \rightarrow \text{Glutamate} + NH_4^+$$

والأمونيا المتكونة يمكن أن تتحول بواسطة الكبد إلى يوريا. ويعتبر الجلوتامين المركب الناقل الأساسى للامونيا، فيوجد بتركيز مرتفع فى الدم عن الأحماض الأمينية الأخرى.

الآنين يحمل الأمونيا من العضلات إلى الكبد

يلعب الحمض الأمينى ألآنين alanine دوراً خاصا فى نقل الأمونيا فى صورة غير سامة من العضلات إلى الكبد. فالعضلات مثل الأنسجة الأخرى تنتج الأمونيا أثناء إنحلال الأحماض الأمينية، بالإضافة إلى ذلك فإن الأمونيا تنتج من إزالة مجموعة الأمينو من الأدينالات (AMP) وهى من العمليات السائدة فى العضلات الهيكلية النشطة. والأمونيا الناتجة من هذه العمليات تتحول أولا إلى مجموعة الأمينو فى الجلوتامات تحت حفز إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز gluatmate dehydrogenase.

$$NH_4^+ + \alpha\text{ - Ketoglutarate} + \text{NADPH} + H^+ \longrightarrow \text{glutamate} + \text{NADP}^+ + H_+O$$

وفى الخطوة التالية تنقل مجموعة الأمينو من الجلوتامات إلى البيروفات تحت حفز إنزيم ألآنين ترانس أمينيز alanine transaminase.

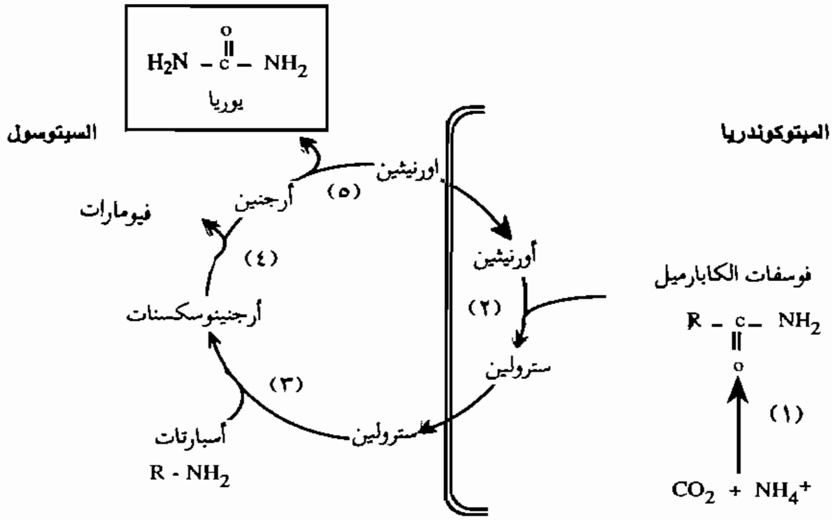
$$\text{Glutamate} + \text{Pyruvate} \rightleftharpoons \alpha\text{ - Ketoglutarate} + \text{alanine}$$

والحمض الأمينى ألآنين حمض متعادل لا يحمل شحنه عند الرقم الهيدروجينى المتعادل. لذلك ينتشر بسهولة خلال أغشية خلايا العضلات إلى الدم حيث ينقل إلى الكبد، وهناك ينقل ألانين مجموعته الأمينية إلى الفا كيتو جلوتارات الذى يتحول إلى جلوتامات. ثم تتحول الجلوتامات إلى أمونيا والفا كيتوجلوتارات تحت حفز إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز، والأمونيا الناتجة تتحول بواسطة الكبد إلى يوريا.

يرجع استخدام العضلات للحمض الأمينى ألآنين فى نقل الأمونيا إلى الكبد فى أن العضلات النشطة لا تكوّن الأمونيا فقط ولكنها أيضا تكون البيروفات بكميات كبيرة من الإنحلال السُّكَّرِى، وعلى ذلك فإن استخدام ألآنين يؤدى إلى نقل كل من الأمونيا والبيروفات. وبينما يقوم الكبد بتحول الأمونيا إلى يوريا لإفرازها فإنه يقوم أيضا بتحوُّل البيروفات إلى جلوكوز الذى يعود إلى العضلات عن طريق الدم.

فى الفقاريات الأرضية تتحول الأمونيا إلى اليورما بواسطة دورة اليوريا

الأمونيا الناتجة من إزالة مجموعة الأمينو من الأحماض الأمينية فى الفقاريات الأرضية تتحول إلى يوريا فى الكبد بواسطة دورة اليوريا Urea cycle (شكل ١٦ ـ ٢). أُقترحت



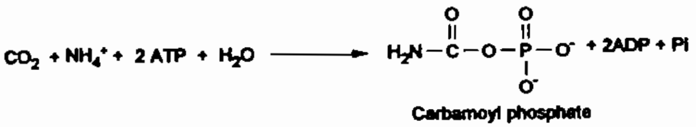
شكل ١٦ ـ ٢

دورة اليوريا

سلسلة تفاعلات دورة اليوريا بواسطة Hans Krebs و Kurt Henseleit فى عام ١٩٣٢ وذلك قبل خمس سنوات من اكتشاف دورة حمض الستريك، وفى الحقيقة فإن دورة اليوريا هى أول مسار أيضى حلقى تم اكتشافه فى الخلايا الحية. أحد ذرات النتروجين

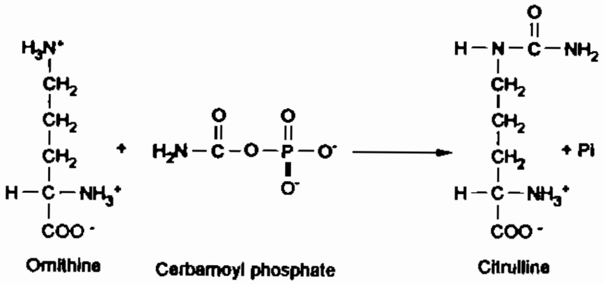
في اليوريا التي تُبنى بهذا المسار تُشتق من الأمونيا بينما ذرة النتروجين الأخرى تشتق من الأسبارتات، وتشتق ذرة الكربون في اليوريا من ثاني أكسيد الكربون ويعمل الأورنيثين ornithine كحامل لذرات النتروجين والكربون في دورة اليوريا.

يُستخدم أيون الأمونيوم الحر الناتج من الجلوتامات مع ثاني أكسيد الكربون الناتج من سلسلة التنفس في الميتوكوندريا في تكوين كارباميل فوسفات carbamoyl phosphate، يحفز هذا التفاعل إنزيم Carbamoyl Phosphate Synthetase، وهو إنزيم منظم يحتاج تنشيطه إلى N- أسيتايل جلوتامات.



واستهلاك جزيئين ATP في تفاعل بناء كارباميل فوسفات يجعل هذا التفاعل غير عكسي.

في الخطوة التالية تُنقل مجموعة الكرباميل من كارباميل فوسفات إلى أورنيثين Ornithine ويتكون سترولين Citrulline، يحفز هذا التفاعل إنزيم Ornithine transcarbamoylase.



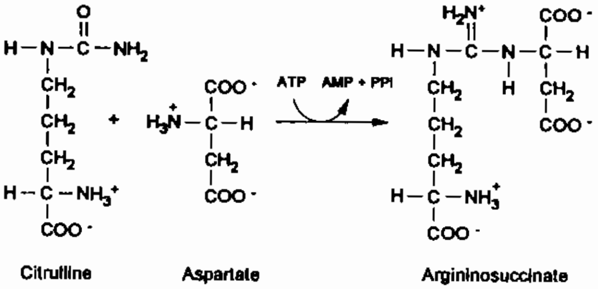
يترك السترولين المتكون الميتوكوندريا وينتقل إلى سيتوسول خلايا الكبد.

تدخل مجموعة الأمينو الثانية دورة اليوريا في صورة أسبارتات aspartate التي بدورها تتكون بنقل مجموعة الأمينو من الجلوتامات glutamate إلى اوكسالو أسيتات Oxaloacetate تحت حفز إنزيم aspartate transminase.

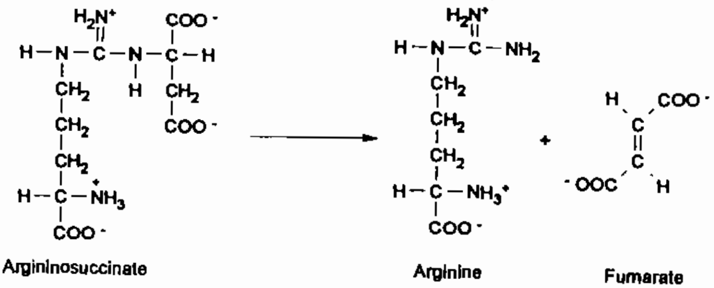
Oxaloacetate + L-glutamate ⇌ L-aspartate + a - Ketoglutarate

والجلوتامات بالطبع تتحصل على مجموعة الأمينو من معظم الأحماض الأمينية الشائعة بواسطة نقل مجموعة الأمينو إلى ألفا كيتوجلوتارات.

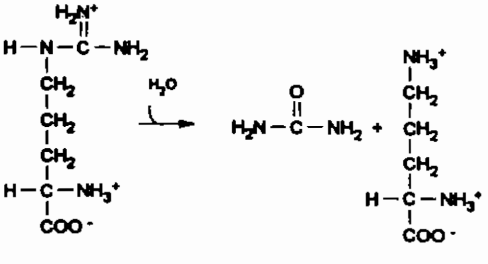
يتم نقل مجموعة الأمينو الثانية إلى سترولين بتفاعل تكثيف بين سترولين والأسبارتات فى وجود ATP ويتكون أرجينينو سكسنات argininosuccinate، يحفز هذا التفاعل إنزيم argininosuccinate synthetase.



فى الخطوة التالية يقوم إنزيم argininosuccinase بتفكك أرجينينو ـ سكسنات الى أرجينين arginine وفيومارات fumerate. لاحظ أن الهيكل الكربونى للأسبارتات يحفظ فى هذا التفاعل فى صورة فيومارات حيث تنقل مجموعته الأمينية لتكوين الأرجنين.



فى التفاعل الأخير فى دورة اليوريا يقوم إنزيم arginase فى الكبد بتفكك الأرجنين إلى يوريا وأرنيثين.



وبذلك فإنه يعاد تكوين الأورنيثين الذى يدخل إلى الميتوكوندريا ليبدأ دورة جديدة.

ويمكن كتابة المعادلة الكلية لدورة اليوريا بالصورة التالية:

$$2\ NH_4^+ + CO_2 + 3\ ATP + H_2O \rightarrow \text{Urea} + 2\ ADP + 2\ P_i + AMP + PP_i + H^+$$

دورة اليوريا بذلك تربط جزيئين من الأمونيا التى تشتق من مجموعات الأمينو فى الأحماض الأمينية مع جزئ ثانى أكسيد الكربون (فى صورة بيكربونات HCO^-_3) لتكوّن اليوريا التى تنفذ من خلايا الكبد إلى تيار الدم حيث تفرز فى البول بواسطة الكلية. فدورة اليوريا فى الفقاريات الأرضية تقوم بتحول الأمونيا السامة إلى اليوريا غير الضارة.

الطاقة المستهلكه فى بناء اليوريا

من المعادلة السابقة يتضح لنا أن بناء جزئ اليوريا يحتاج إلى أربع روابط فوسفات غنية فى الطاقة، فيستخدم جزيئين ATP فى تكوين كارباميل فوسفات بينما يستخدم جزئ ATP فى تكوين أرجينينو سكسنات. وفى التفاعل الأخير يتفكك جزئ ATP إلى AMP والبيروفوسفات التى تتفكك بدورها إلى ارثوفوسفات، وبذلك يستهلك التفاعل رابطتين فوسفات غنية بالطاقه.

ولقد قُدر أن الحيوانات التى تفرز النتروجين فى صورة يوريا بدلا من الأمونيا تفقد حوالى ١٥ ٪ من طاقة الأحماض الأمينية التى تشتق منها اليوريا، إلاَّ أن هذا الفقد يستعوض فى بعض الحيوانات المجترة. ففى الأبقار مثلا تفرز كمية كبيرة من اليوريا إلى

المعدة الأولى، وهذه اليوريا تستخدم كمصدر للنتروجين فى بناء الأحماض الأمينية بواسطة الكائنات الدقيقه التى تعيش فى المعدة الأولى، وجزء من هذه الأحماض الأمينية يمتص ويستخدم بواسطة الأبقار. إفراز اليوريا فى القناة المعدية وإعادة استخدامها بنفس الطريقة تفادى الجمال فقد الماء المرتبط بالإفراز البولى لليوريا. وهذا العامل يعتبر أحد وسائل الأقلمة البيوكيميائية والفسيولوجية التى تجعل الجمل يظل فترة كبيرة على كمية صغيرة من الماء. وليس للحيوانات المجتره وغير المجتره المقدره على استخدام اليوريا كمصدر للنتروجين الأمينى بدون مساعدة الكائنات الدقيقة، فهذه الحيوانات تفتقد إلى الانزيمات الضرورية لانحلال أو إستخدام اليوريا.

الخلل الوراثى فى إنزيمات دورة اليوريا يحدث زيادة فى مستوى الأمونيا

بناء اليوريا فى الكبد هو المسار الرئيسى لإزالة أيون الأمونيوم الذى يعتبر ساماً عند التركيزات المرتفعة. والإعاقة الكاملة لأى من خطوات دورة اليوريا يؤدى إلى إرتفاع مستوى الأمونيا التى تحدث الموت وذلك لأنه لا يوجد مسار بديل لتحويل الأمونيا إلى يوريا. ولقد أمكن الكشف عن بعض الأمراض الوراثية التى تتضمن إعاقة جزئية لأحد تفاعلات دورة اليوريا، والتأثير العام فى هذه الحالة هو إرتفاع مستوى NH_4^+ فى الدم وهى الحالة التى يطلق عليها إرتفاع مستوى الأمونيا فى الدم hyperammonemia. والنقص الكامل لأحد إنزيمات دورة اليوريا يؤدى إلى غيبوبة وموت بعد الولادة مباشرة، أما الخلل الجزئى لأحد انزيمات دورة اليوريا يؤدى إلى تخلف عقلى وكسل وقئ عارض. وإستخدام غذاء منخفض فى محتواه البروتينى فى هذه الحاله يؤدى إلى خفض مستوى الأمونيا فى الدم وتحسن حالة هؤلاء المرضى.

لماذا يعتبر المستوى المرتفع من أيون الأمونيوم ساماً؟. التفسير المناسب لذلك هو أن التركيز المرتفع لأيون الأمونيوم يغير من اتزان التفاعل الذى يحفز بإنزيم glutamate de-hydrogemase فى إتجاه تكوين الجلوتامات، وهذا يؤدى إلى استنفاذ الفا كيتوجلوتارات.

$$\text{Glutamate} + NAD^+ + H_2O \rightleftharpoons NH_4^+ \text{ a - Ketoglularate} + NADH + H^+$$

وسوف يُدفع هذا التفاعل أكثر بالاندماج الإضافى لأيون الأمونيوم فى الجلوتامات مع

تكوين الجلوتامين (صفحة ٥٠٥). واستنفاذ الفاكيتوجلوتارات وهو أحد المركبات الوسيطة فى دورة حمض الستريك يؤدى إلى إنخفاض معدّل تكوين ATP، ومن المعروف أن المخ حساس جداً لانخفاض مستوى ATP.

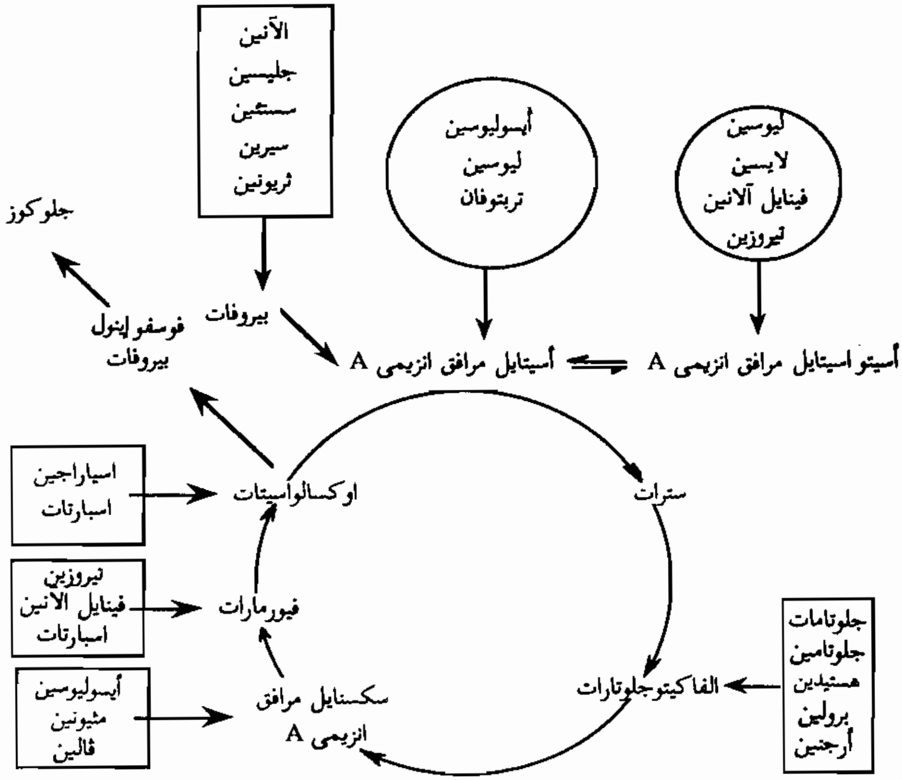
مسار الهيكل الكربونى للأحماض الأمينية المتفككة

أوضحنا حتى الآن سلسلة التفاعلات التى تقوم بإزالة مجموعة الأمينو من الأحماض الأمينية وتحوُّلها إلى يوريا. نتنقل الآن إلى الهيكل الكربونى الناتج بعد إزالة مجموعة الأمينو. الاستراتيجية العامة فى انحلال الأحماض الأمينية هو تكوين مركبات أيض وسيطة التى تتأكسد فى دورة حمض الستريك أو تتحول إلى جلوكوز. ومن الثابت أن الهيكل الكربونى للأحماض الأمينية العشرين تنصب فى سبعة مركبات فقط هى: بيروفات وأسيتايل مرافق إنزيمى A وأسيتوأسيتايل مرافق انزيمى A والفاكيتوجلوتارات وسكسنايل مرافق انزيمى A وفيومارات واكسالوأسيتات (شكل ١٦ ـ ٣).

الأحماض الأمينية التى تتفكك إلى أستيابل مرافق إنزيمى A أو أسيتو ـ أسيتايل مرافق إنزيمى A تُدعى بالأحماض الأمينية الكيتوجينية ketogenic amino acid لأنها تؤدى إلى تكوين الأجسام الكيتونية ketone bodies بالمقارنة فإن الأحماض الأمينية التى تتحلل إلى بيروفات أو ألفاكيتوجلوتارات أو سكسنايل مرافق إنزيمى A أو فيومارات أو أكسالوأسيتات تُدعى بالأحماض الأمينية الجلوكوجينية glucogenic amino acids، فهذه الأحماض الأمينية يمكن أن تتحول إلى الجلوكوز، وذلك لأن البيروفات والمركبات الوسيطة فى دورة حمض الستريك يمكن أن تتحول إلى فوسفواينول بيروفات ثم إلى الجلوكوز. فى حين تفتقد الثدييات إلى مسار بناء الجلوكوز من أسيتايل مرافق إنزيمى A أو من أسيتواسيتايل مرافق إنزيمى A.

من بين الأحماض الأمينية البروتينية العشرين يعتبر ليوسين هو الحمض الكيتوجينى الوحيد على نحو مطلق، أما أيسوليوسين ولايسين وفينايل ألآنين وتربتوفان وتيروزين تعتبر أحماض كيتوجينية وجلوكوجينة فى نفس الوقت، فبعض ذرات الكربون فيها تتحول إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A وأسيتواستيايل مرافق إنزيمى A، بينما الذرات الباقية تظهر فى

المواد الأولية التى تؤدى إلى بناء الجلوكوز. والأحماض الأمينية الأربعة عشر الأخرى هى أحماض أمينية جلوكوجينية على نحو مطلق.

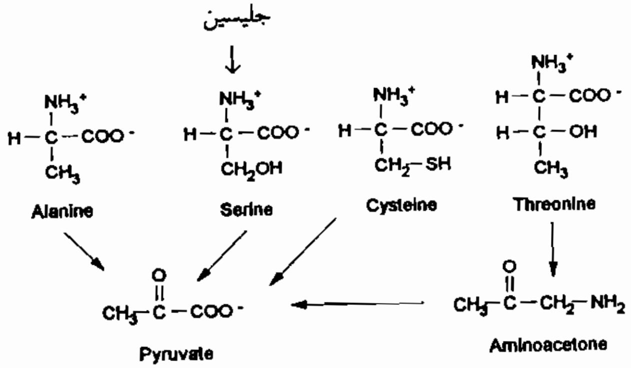


شكل ١٦ ـ ٣

مسار الهيكل الكربونى للأحماض الأمينية. الأحماض الأمينية الجلوكوجينية هى تلك الموجودة داخل المستطيلات، بينما الأحماض الأمينية الكيتوجينية هى الموجودة داخل الدوائر.

خمسة أحماض أمينيه: الآنين، سيرين، سستئين، ثريونين وجليسين تتحول إلى بيروفات

تمثل البيروفات نقطة دخول الأحماض الأمينية ثلاثيه الكربون: ألآنين alanine وسيرين serine وسستئين cysteine شكل (١٦ ــ ٤).



شكل ١٦ ـ ٤

البيروفات هى نقطة دخول الأحماض الأمينية ألآنين وسيرين وسستئين وجليسين وثريونين.

فنقل مجموعة الأمينو من ألآنين تنتج مباشره البيروفات.

$$\text{Alanine} + \alpha\text{ - ketoglutarate} \rightleftharpoons \text{pyruvate} + \text{glutamate}$$

وقد أوضحنا سابقا (صفحة ٥٠٣) أن الجلوتامات يزال منها مجموعة الأمينو بالأكسدة لتنتج NH_4^+ مع توليد ألفاكيتوجلوتارات ثانية، وبذلك يكون مجموع هذان التفاعلان هو:

$$\text{Alanine} + \text{NAD}^+ \longrightarrow \text{Pyruvate} + \text{NH}_4^+ + \text{NADH} + \text{H}^+$$

التفاعل البسيط الآخر فى إنحلال الأحماض الأمينية هو إزالة مجموعة الأمينو من السيرين وتحوله إلى بيروفات بواسطة انزيم Serine dehydratase.

$$\text{Serine} \longrightarrow \text{Pyruvate} + \text{NH}_4^+$$

يمكن أن يتحول سستئين إلى بيروفات بعدّة مسارات مع تحول ذرة الكبريت إلى H_2S أو SO_3^{2-} أو SCN^-.

ذرات الكربون فى اثنين من الأحماض الأمينية الأخرى يمكن أن تتحول إلى بيروفات. فالجليسين glycine يمكن أن يتحول إلى سيرين بالإضافة الإنزيميه لمجموعة هيدروكسى ميثايل hydroxy methyl. وثريونين Threonine يمكن أن يتحول أيضا إلى البيروفات عن طريق أمينو أسيتات aminoacetate.

الأحماض الأمينية رباعية الكربون: أسبارتات وأسباراجين تتحول إلى أكسالوأسيتات

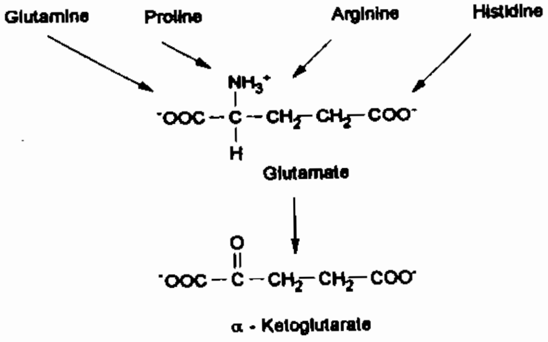
الاسبارتات aspartate وهى حمض أمينى رباعى الكربون تتحول بتفاعل نقل مجموعة الأمينو إلى أوكسالوأسيتات oxaloacetate وهو أحد المركبات الوسيطة فى دورة حمض الستريك.

$$\text{Aspartate} + \alpha\text{ - ketoglutarate} \rightleftharpoons \text{oxaloacetate} + \text{glutamate}$$

يتفكك الأسباراجين asparagine بواسطة انزيم asparaginase إلى NH_4^+ واسبارتات التى تتحول بدورها إلى أكسالوأسيتات بنقل مجموعتها الأمينية إلى ألفا ـ كيتوجلوتارات α- ketoglutarate. ويمكن أن تتحول الأسبارتات أيضا إلى فيومارات Fu-merate بواسطة دورة اليوريا (صفحة ٥٠٧).

أربعة أحماض أمينية: جلوتامين وهستيدين وبرولين وأرجنين تتحول إلى الفاكيتوجلوتارات خلال الجلوتامات

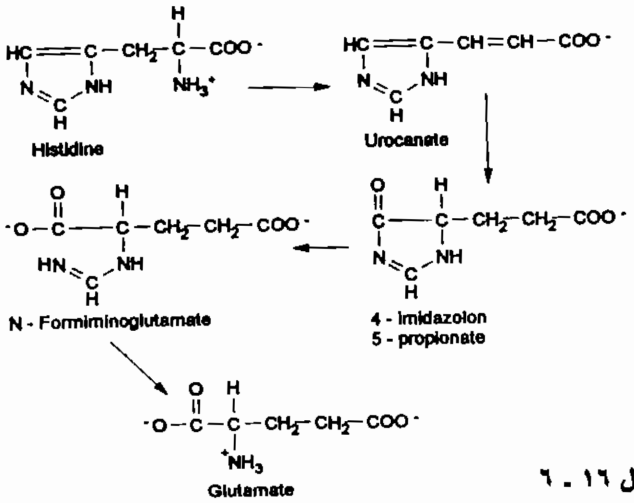
يدخل الهيكل الكربونى لبعض الأحماض الأمينية دورة حمض الستريك فى صورة ألفا كيتوجلوتارات، وهذه الأحماض الأمينية تتحول أولا إلى الجلوتامات glutamate التى يزال منها مجموعة الأمينو بالأكسدة وتتحول إلى الفا ـ كيتوجلوتارات (شكل ١٦ـ٥).



شكل ١٦ ـ ٥

ألفا كيتوجلوتارات هو نقطة دخول بعض الأحماض الأمينية خماسية الكربون والتى تتحول أولا إلى الجلوتامات

يتحول الهستيدين إلى ٤ ـ إيميدازولون ٥ ـ بروبيونات 4- imidozolon 5- Propionate (شكل ١٦ ـ ٦)، ثم تتفكك رابطة الأميد فى هذا المركب الوسيط ويتكون مشتق N - فيورميمينو جلوتامات N - formiminoglutamate الذى يتحول إلى جلوتامات بنقل مجموعة الفورميمينو إلى رباعى هيدروفولات tetrahydrofolate.



شكل ١٦ ـ ٦

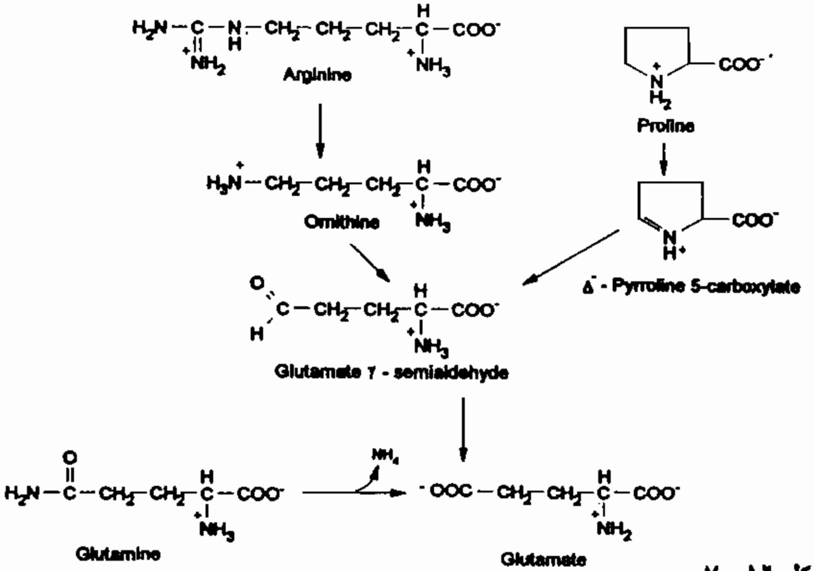
تحول الهستدين إلى جلوتامات

يتفكك الجلوتامين إلى جلوتامات و NH^+_4 بواسطة إنزيم glutaminase، ويتحول البرولين والأرجنين إلى جلوتامات جاما سيمى ألدهيد glutamate γ - semialdehyde الذى يتأكسد إلى الجلوتامات (شكل ١٦ـ ٧).

سكسنايل مرافق إنزيمى A هو نقطة دخول ثلاثة من الأحماض الأمينية

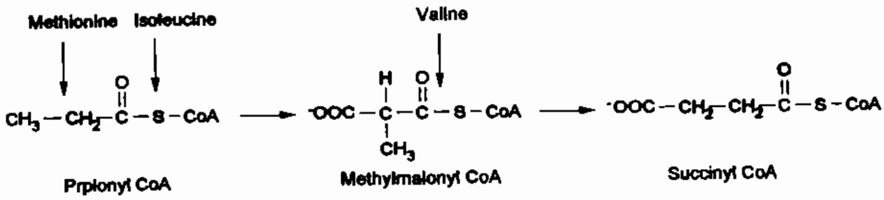
يتفكك الهيكل الكربونى للمثيونين وأيسوليوسين والفالين بمسار يؤدى إلى تكوين سكسنايل مرافق إنزيمى A. ويمثل ميثايل مالونايل مرافق انزيمى A (methylmalonyl CoA) المركب الوسيط فى تفكك هذه الأحماض الأمينية (شكل ١٦ ـ ٨).

يتحول أيسوليوسين ومثيونين إلى بروبيونايل مرافق إنزيمى (Propiony CoA) بعدة خطوات، وتحول هذا المركب إلى ميثايل مالونايل مرافق إنزيمى A يتم بتفاعل كربكسلة



شكل ١٦ ـ ٧

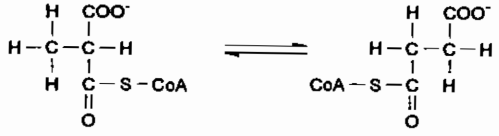
تحول البرولين والأرجنين والجلوتامين إلى الجلوتامات.



شكل ١٦ ـ ٨

تحول الفالين وأيسوليوسين وميثونين إلى سكسنايل مرافق إنزيمى A (succiny CoA).

Carboxylation الذى يحفز بإنزيم Propionyl CoA Carboxylation فى وجود ATPوالبيوتين، وهذا التفاعل يشبه تفاعل كربكسلة أسيتايل مرافق إنزيمى A والبيروفات. يتكون سكسانيل مرافق إنزيم A من ميثايل مالونايل مرافق إنزيمى A بتحوير داخلى فى الجزىء، ويحفز هذا التفاعل إنزيم methyl malony CoA mutase الذى يحتاج إلى مشتق فيتامين ب١٢ كمرافق إنزيمى. وفى هذا التفاعل تنتقل مجموعة - CO - S CoA من ذرة الكربون الثانية إلى ذرة الكربون الثالثة بتبادلها مع ذرة هيدروجين.



وهذا المسار من بروبيونايل مرافق إنزيمى A إلى سكسنايل مرافق إنزيمى A يشترك أيضا فى أكسدة الأحماض الدهنية التى تحتوى على عدد فردى من ذرات الكربون (صفحة ٤٨٨).

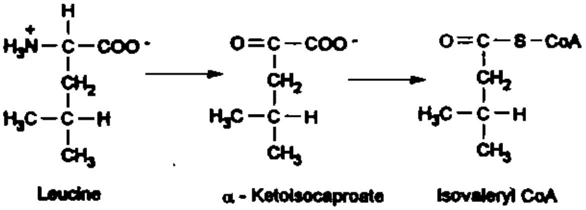
بعض الأخطاء الوراثية فى أيض ميثايل مالونايل مرافق إنزيمى A أمكن الكشف عنها

لقد تم الكشف عن بعض الأخطاء الوراثية فى أيض ميثايل مالونايل مرافق إنزيمى A خاصة فى الأطفال الصغار. ويرجع ذلك إلى الخلل الوراثى فى إنزيم methylmalonoyl CoA mutase الذى يحفز تحول ميثايل مالونايل مرافق إنزيمى A إلى سكسنايل مرافق إنزيمى A. هذا الخلل الوائى يؤدى إلى تراكم ميثايل مالونات فى الأنسجة وظهوره بكميات كبيرة فى الدم والبول مع انخفاض كبير فى الرقم الهيدروجينى للدم وهذ الحالة تدعى methylmalonic acidemia. وأحيانا يمكن معالجة هذه الحالة بحقن المريض بكميات كبيرة من فيتامين ب١٢ عندما يكون الخلل الوراثى محصوراً فى إنخفاض معدّل تحويل فيتامين ب١٢ إلى المرافق الإنزيمى المقابل، وفى بعض الحالات الأخرى يكون الخلل الوراثى فى الجزء البروتينى لإنزيم mutase وتحت هذه الظروف لا يمكن معالجته بالحقن بالفيتامين ويكون المرض مميتاً.

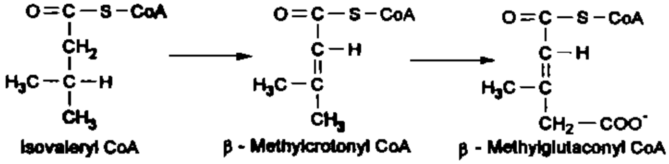
الليوسين يتفكك الى أسيتابل مرافق انزيمى A وأسيتواسيتايل مرافق انزيمى A

ليوسين هو الحمض الأمينى الوحيد من بين الأحماض الأمينية العشرين الذى يعتبر حمض كيتوجينى بصورة مطلقة، حيث يتفكك إلى أسيتوأسيتات وأسيتايل مرافق إنزيمى A. التفاعل الأول فى مسار التفكك يشمل نقل مجموعة الأمينو من الليوسين إلى

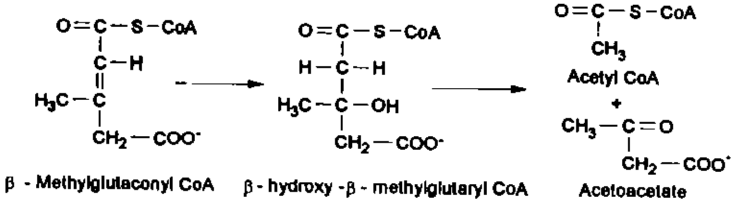
ألفا كيتوجلوتارات مع تكوين الحمض الكيتونى المقابل ألفا كيتوأيسوكابروات α - Ketoi-socaproate الذى تزال منه مجموعة الكربوكسيل بالأكسدة ويتحول لى أيسوفاليرايل مرافق إنزيمى A (isovaleryl CoA).



تزال ذرتين هيدروجين من أيسوفاليرايل مرافق إنزيمى A ليعطى بيتاميثايل كروتونايل مرافق إنزيمى A (β - methylcrotonyl CoA)، يحفز هذا التفاعل إنزيم isovaleryl CoA dehydrogenase الذى يستخدم FAD كمستقبل للهيدروجين. وإدخال مجموعة كربوكسيل إلى بيتاميثايل كروتونايل مرافق إنزيمى A بتفاعل كربكسلة فى وجود ATP ينتج بيتاميثايل جلوتاكونايل مرافق إنزيمى A (β - methylglutacomyl CoA)، ويشبه هذا التفاعل تفاعل كربكسلة البيروفات واسيتايل مرافق إنزيمى A.



إضافة جزئ ماء إلى بيتاميثايل جلوتاكونايل مرافق إنزيمى A يؤدى إلى تكوين بيتا ـ هيدروكسى ـ بيتاميثايل جلوتارايل مرافق إنزيمى A الذى يتفكك إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A وأسيتوأسيتات.



مسار تفكك الفالين والأيسوليوسين تشابه تلك الخاصة بالليوسين. فيتفكك الأيسوليوسين إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A وبروبيونايل مرافق إنزيمى A، بينما ينتج الفالين ميثايل مالونايل مرافق إنزيمى A. توجد بعض أخطاء الأيض الوراثية التى تسبب إعاقة فى تفكك الفالين وأيسوليوسين والليوسين. ففى مرض شراب القيقب البولى mo-ple syrup urine disease لا تتم خطوة إزالة مجموعة الكربوكسيل من هذه الأحماض الأمينية الثلاثة، وفى هذه الحالة يرتفع مستوى هذه الأحماض الثلاثة فى الدم والبول والذى يؤدى إلى إرتفاع مستوى الأحماض ألفاكيتونية المشتقة من هذه الأحماض الأمينية. ويلاحظ أن بول مرضى هذا القصور الوراثى يكون له رائحه شراب القيقب ومنه اشتق اسم المرض. ومرض شراب القيقب البولى يكون مميت إلا اذا اعطى المريض غذاء منخفض فى الفالين وأيسوليوسين والليوسين فى مراحل حياتهم الأولى.

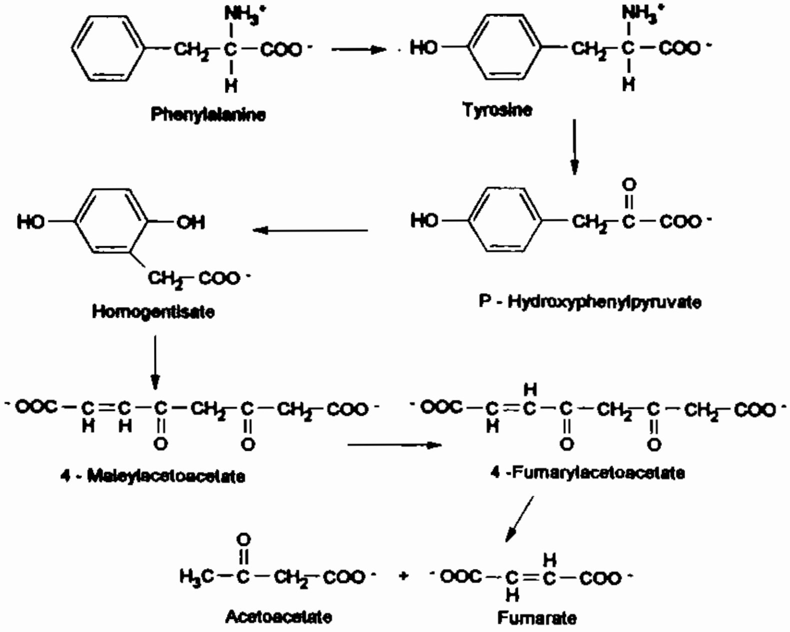
ڤينايل ألآنين وتيروزين تتفكك بواسطة إنزيمات الأكسجينز إلى أسيتواسيتات وفيومارات

يتفكك ڤينايل ألآنين وناتج أكسدته تيروزين إلى أسيتوأسيتات وفيورمارات بواسطة إنزيمات oxygenase والأكسجين الجزيئى. والتفاعل الأول فى مسار التفكك يشمل إدخال مجموعة هيدروكسيل فى ڤينايل ألآنين وتحوله إلى تيروزين، يحفز هذا التفاعل إنزيم Phenylalanine hydroxylase، وهو أحد إنزيمات monooxyenase (يدعى أيضا mixed function oxygenase)، وذلك لأن أحد ذرات الأكسجين تظهر فى ناتج التفاعل والأخرى فى صورة H_2O.

$$\text{Phenylalanine} + O_2 + \text{NADPH} + H^+ \longrightarrow \text{tyrosine} + \text{NADP}^+ + H_2O$$

التفاعل التالى يقوم بنقل مجموعة الأمينو من تيروزين ليتحول إلى بارا هيدروكسى فينايل بيروفات P- hydroxyphenylpyravate (شكل ١٦ ـ ٩)، وهذا الحمض الكيتونى ألفا يتفاعل مع O_2 ليكون حمض هوموجنتستيك (هوموجنتيسات Homogen-tisate)، والإنزيم الذى يحفز هذا التفاعل وهو P- hydroxyphenylpyruvate hy-droxylase يتبع مجموعة إنزيمات dioxygenase وذلك لأن ذرتى الأكسجين فى O_2

تدخل فى نواتج التفاعل. تنشطر الحلقة العطرية بعد ذلك بواسطة O_2 لتعطى ٤ ـ مالايل أسيتوأسيتات 4- maleyl - acetoacetate، ويحفز هذا التفاعل إنزيم homogentista oxidase وهو أيضا أحد إنزيمات dioxygenase. ومن الثابت أن إنشطار الحلقات العطرية فى الأنظمة الحية يتم تقريبا بواسطة إنزيمات dioxygenase. يتحول ٤ ـ مالايل أسيتواسيتات إلى المشابه المقابل ٤ ـ فيورمارايل أسيتواسيتات 4- Fumaryl acetoacetate الذى ينفك فى الخطوة الأخيرة ليعطى فيومارات وأسيتوأسيتات.



شكل ١٦ ـ ٩

مسار تفكك فينايل ألآنين وتيروزين

الأخطاء الوراثية فى أيض الفينايل ألآنين تؤدى إلى تخلف عقلى

أمكن التعرف على عدد مختلف من الأخطاء الوراثية فى أيض الحمضى الأمينى فينايل ألآنين فى الإنسان، وأهم هذه الأخطاء الوراثية هو المرض الوراثى Phenylketonuria الذى يحدث نتيجة لنقص إنزيم Phenylalanine hydroxylase. وفى هذه الحالة لا

يتم تحول فينايل ألآنين إلى تيروزين وبذلك فإنه يتراكم فى سوائل الجسم. وبعض مسارات فينايل ألآنين التى لا تتم بمعدل محسوس فى الأشخاص العاديين تصبح سائدة فى مرضى phyenlketonuria، وأكثر هذه المسارات شيوعا هو نقل مجموعة الأمينو من فينايل ألآنين وتحوله إلى فينايل بيروفات. ولقد اشتق إسم المرض من إرتفاع مستوى الكيتونات الفينولية فى بول المرضى. فينايل لاكتات وفينايل أسيتات، وأرثو هيدروكسى فينايل أسيتات تشتق أيضا من فينايل بيروفات ويزداد تركيزها أيضا فى سوائل الجسم. ويصاحب مرض phenylketonuria تخلف عقلى مع انخفاض وزن المخ وحدوث تلف لنخاعين الجهاز العصبى مع زيادة فى حساسية الفعل اللا إرادى، كما يظهر الشعر والجلد بلون أبيض وذلك لأن إدخال مجموعة الهيدروكسيل فى فينايل الآنين هو التفاعل الأول فى بناء صبغة ميلانين.

يظهر مرض phenylketonuria طبيعيا عند الولادة ولكن يصبح المرض خطيراً بزيادة العمر، ويتم علاج هؤلاء الأشخاص باعطائهم غذاء يحتوى على كمية منخفضة من فينايل ألآنين تكفى فقط للنمو والإحلال، ويجب أن يبدأ العلاج مباشرة بعد الولادة حتى لا ينتج عن المرض تأثير غير رجعى للتخلف العقلى.

المراجع

Baldwin, E.: An Introduction to Comparative Biochemistry, 4th ed., Cambridge University Press, New York. 1964.

Barker, H. A.: Amio Acid Degradation By Anaereobic Bacteria, Ann. Rev. Biochem. 50: 23. 1981.

Bender, D. A.: Amino Acid Metabolism, Wiley, New York, 1975.

Eric E. Conn, P. K. Stumpf; G. Bruening; and R. H. Doi: Outlines of Biochemistry, (5th ed.), John Wiley & Sons, New York, 1987.

Cunningham, E. B.: Biochemistry: Mechanisms of Metablism, McGraw - Hill, New York, 1978.

Degley, S. and D. E. Nicholson: An Introduction to Metabolic Pathways, Wiley, New York, 1970.

Grisolia, S. ; R. Baguena, and F. Mayor: The Urea Cycle, Wiley, New York, 1976.

Lehninger, A. L. : Principles of Biochemistry, Worth, New York, 1982.

Mazelis, M. : Amino Acid Catabolism. In B. J. Mifflin (Ed.), Te Biochemistry of Plants, vol. 5, Academic Press, New York, 1980.

Meister, A. : Biochemistry of The Amino Acids, vol. 2, 2nd ed., Academic Press New York, 1965.

Metzler, D. E. : Biochemistry: The Chefnical Reactions of Living Cells, Academic Press, New York, 1977.

Nyhan, W. L., (ed.): Hereditable Disorder of Amino Acid Metabolism, Wiley, 1975.

Scriver, C. R., and L. F. Rosenberg: Amino Acid Metabolism and Its Disorder, Saunders, Philadelphia, 1973.

Strayer, L.: Biochemistry, 2nd ed., Freeman, Son Francisco, 1981.

Zubay, G. (Coord. author): Biochemistry, Addison - Wesley, Reading, Mass., 1983.

تماريـــن

١ ـ إعطى اسم الحمض α - كيتو الذى يتكون بنقل مجموعة الأمينو لكل من الأحماض الأمينية التالية:

(أ) ألآنين	(د) ليوسين
(ب) أسبارتات	(هـ) ڤينايل ألآنين
(جـ) جلوتامات	(و) تيروزين

٢ ـ اكتب المعادلة المضبوطة لتحويل الأسبارتات إلى الجلوكوز عن طريق الأوكسالو أسيتات. أذكر المرافقات الإنزيمية التى تشترك فى هذه الخطوات.

٣ ـ اكتب المعادلة المضبوطة لتحول الأسبارتات إلى الأوكسالو أسيتات عن طريق الفيومارات.

٤ ـ غالبا ما يتم تقدير معدّل التفاعل لإنزيم alanine transaminase فى وجود كمية زائدة من إنزيم lactate dehydrogenase و NADH فى نظام التفاعل. معدّل إختفاء ألآنين يساوى معدّل اختفاء NADH الذى يمكن تقديره طيفياً. كيف يتم ذلك مع التفسير.

٥ ـ إذا كان غذاؤك غنى فى ألآنين ولكن لا يحتوى على الأسبارتات. هل سيظهر عليك أعراض نقص الأسبارتات ؟ اشرح ذلك.

٦ ـ عُلّم حمض الجلوتاميك مع ^{14}C فى ذرة الكربون ٢ ومع ^{15}N فى مجموعة الأمينو حيث تم تفككه بالأكسدة فى كبد الفأر. فى أى من ذرات الأيضات التالية سيوجد ^{14}C و ^{15}N .

(أ) يوريا (د) سترولين

(ب) سكسنات (هـ) أورنيثين

(جـ) أرجنين (و) أسبارتات

٧ ـ الثلاثة ذرات كربون فى اللاكتات والآنين لهما حالة أكسدة متماثلة ويمكن لأى حيوان أن يستخدم أى منهما كمصدر للوقود. قارن بين الناتج من ATP (مولات ATP لكل مول من المادة الخاضعة) للأكسدة الكاملة (إلى CO_2 و H_2O) لـ اللاكتات والآنين عندما يؤخذ فى الأعتبار الطاقة المستهلكة فى إفراز النتروجين فى صورة يوريا.

٨ ـ أنيميا الدم الخبيثة تحدث نتيجة عدم إمتصاص كوبالامين لنقص جلايكوبروتين (العامل الحقيقى) الذى يفرز بواسطة المعدة. ما هو تأثير هذا الفشل على أيض الأحماض الأمينية؟ هلى ستتأثر كل الأحماض الأمينية بنفس الدرجة؟

٩ ـ ذهب طفل عمره سنتين إلى المستشفى حيث كان يعانى من قئ متكرر خاصة بعد تناول الوجبات الغذائية. وكان وزن الطفل وحالته الفيزيائية أقل من الطبيعى. ورغم أن شعره أسود فإنه يحتوى على خصلات بيضاء. وعند اجراء التحليل الكمى لبول الطفل أعطى النتائج التالية:

المادة	الطفل المريض ميللى مول / لتر	الطفل الطبيعى ميللى مول / لتر
فينايل الآنين	٧,٠	,٠١
فينايل بيروفات	٤,٨	صفر
فينايل لاكتات	١٠,٣	صفر

(أ) ما هو اسم الإنزيم الناقص ـ اقترح معالجة لهذه الحالة

(ب) لماذا يظهر فينابل ألآنين بكمية كبيرة فى البول

(جـ) ما هو مصدر فينايل بيروفات وفينايل لاكتات

(د) لماذا يحتوى شعر الطفل على خصلات بيضاء

١٠ ـ فى تفاعل تحول L - ميثايل مالونايل - CoA الى سكسنايل - CoA بواسطه إنزيم L - methylmalonyl CoA mutase.

(أ) صمم أحد التجارب التى يمكن بواسطتها إثبات ما إذا كان التفاعل يتم بواسطة هجرة المجموعة $-COO^-$ أو المجموعة -CO - S - CoA.

(ب) واذا كان التفاعل فى الحقيقة يتم بهجرة المجموعة -CO - S - CoA. صمم الآن تجربة يمكن بها معرفه ما إذا كانت هجرة المجموعة -CO - S - CoA تتم داخل الجزئ intramolecular أو بين الجزئيات intermolecular.

(جـ) ما مغزى عدم اندماج الترتيبوم (^3H) فى سكسنايل - CoA عندما يجرى التفاعل فى ماء يحتوى على التريتيوم (^3H_2O).

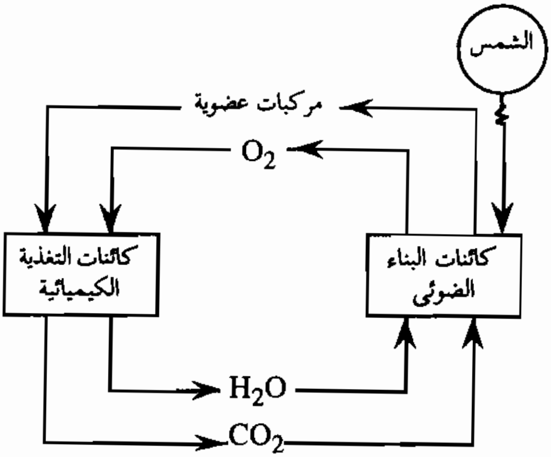
فصل ١٧

البناء الضوئى

Photosynthesis

تعتمد كل الحيوانات ومعظم الكائنات المجهرية على الإمداد المستمر بالمركبات العضوية من الوسط المحيط، وهذه المركبات العضوية تمد الهيكل الكربونى اللازم لعمليات البناء الحيوى وكذلك توليد الطاقة اللازمة لدفع العلمليات الخلوية المختلفة. والمادة العضوية التى تتكون فى الطبيعة تنتج كلها بواسطة عملية البناء الضوئى photosynthesis التى تتم فى النباتات الخضراء وبعض الكائنات الدقيقة والتى تنتقل بدورها عن طريق التغذية إلى الكائنات التى لا تقوم بعملية البناء الضوئى مثل الحيوانات ومعظم الكائنات المجهريه. فنباتات البناء الضوئى تحول الطاقة الشمسية إلى طاقة كيميائية فى صورة ATP و NADPH التى تستخدمها كمصدر للطاقة فى بناء الكربوهيدرات والمركبات العضوية الخلوية الأخرى من CO_2 و H_2O وفى نفس الوقت تحرر الأكسجين إلى الغلاف الجوى. من ناحية أخرى نجد أن الحيوانات وبعض الكائنات المجهرية (كائنات التغذية الكيميائيه chemotrophs) تستخدم الأكسجين الجوى لأكسدة المركبات العضوية الغنية بالطاقة «التى تتحصل عليها من كائنات البناء الضوئى» إلى CO_2 و H_2O لتوليد ATP و NADPH اللازمان لنشاطها الذاتى. و CO_2 الناتج من أكسدة المركبات العضوية فى كائنات التغذية العضوية يعود إلى الغلاف الجوى ليعاد استخدامه بواسطة كائنات البناء الضوئى (شكل ١٧ ـ ١).

تخزن كميات ضخمة من الطاقة فى نواتج البناء الضوئى، فكل عام يتولد على الأقل 10^{17} كيلو سعر من الطاقة الحرة بواسطة النباتات على حساب الطاقة الشمسية، هذه



شكل ١٧ ـ ١
الطاقة الشمسية هى المصدر الوحيد لكل الطاقة الحرة المستخدمة بواسطة الأنظمة البيولوجية. فتقوم كائنات البناء الضوئى بتحويل الطاقة الشمسية إلى طاقة الزوابط فى المركبات العضوية والتى تنتقل إلى كائنات التغذية الكيميائية حيث تستخدم كمصدر للطاقة والكربون. بالإضافة إلى ذلك فإن الطاقة الشمسية تمثل قوة الدفع اللازمة لاستمرار دورية CO_2 و O_2 فى محيطنا الحيوى.

الطاقة تقابل تثبيت أكثر من 10^{10} طن من الكربون فى المواد الكربوهيدراتية والصور الأخرى من المواد العضوية. بالإضافة إلى ذلك فإن الوقود المستخرج من باطن الأرض (الفحم والبترول والغاز الطبيعى) هى أيضا نواتج البناء الضوئى التى تمت منذ ملايين السنين. ونظرا لاعتمادنا على الطاقة الشمسية فى الماضى والحاضر، فإن ميكانيكية البناء الضوئى تمثل أحد القضايا الأساسية فى مجال الكيمياء الحيوية.

كائنات البناء الضوئى متعددة التنوُّع

لا يتم البناء الضوئى فقط فى النباتات الخضراء المألوفة لنا، ولكنه يتم أيضا فى الكائنات الدنيئة مميزة النوى eukaryotic مثل الطحالب algae والعيينيات euglenids والطحالب البحريه أو الدياتومات diatomes. بالإضافة إلى ذلك فإن البناء الضوئى يتم أيضا فى الكائنات أولية الأنوية Prokaryotic التى تشمل البكتريا الزرقاء Cyanobacteria وبكتريا

الكبريت الخضراء green Sulfur bacteria، وبكتريا الكبريت الأرجوانية Purple sulfur bacteria. والبكتريا الزرقاء (تعرف أيضا بالطالحب الخضراء المزرقة) التى تنتشر فى الماء العذب والمالح تعتبر من أهم كائنات البناء الضوئى وذلك لمقدرتها أيضا على تثبيت النتروجين، وفى الحقيقة فإنها أهم كائنات الإكتفاء الذاتى فى المحيط الحيوى. كما أنه من الثابت أيضا أن نصف نشاط البناء الضوئى على كوكب الأرض يتم فى المحيطات والأنهار والبحيرات بواسطة الأنواع المختلفة من الكائنات المجهرية.

كائنات البناء الضوئى تستخدم معطيات إلكترونات مختلفة

عملية البناء الضوئى تستخدم الإلكترونات (الهيدوجين) فى اختزال ثانى أكسيد الكربون لتحويله إلى كربوهيدرات. فتستخدم النباتات الخضراء الماء كمصدر للهيدروجين فى اختزال ثانى أكسيد الكربون، وفى هذه العملية ينتج الأكسجين الجزيئى تبعا للمعادلة الكليةالتالية:

$$H_2O + CO_2 \xrightarrow{\text{ضوء}} (CH_2O) + O_2$$

حيث يعبر (CH_2O) عن جز ء كربوهيدراتى، وباستثناء البكتريا الزرقاء التى تستخدم أيضا الماء كمصدر للهيدروجين لاختزال CO_2، فإن كائنات البناء الضوئى الأخرى لا تستخدم الماء كمصدر للهيدروجين ولذلك لا تنتج الأكسجين. وعلى ذلك فإن يمكن تقسيم كائنات البناء الضوئى إلى قسمين. تلك التى تنتج أكسجين والتى لا تنتج أكسجين.

لاتنتج بكتريا البناء الضوئى أكسجين وفى الحقيقة فإن عدداً كبيراً منها تعتبر لا هوائية anaerobes ولا تتحمل الأكسجين. وبعض أنواع البكتريا تستخدم مركبات غير عضوية كمصدر للهيدروجين، مثال ذلك بكتريا الكبريت الخضراء تستخدم كبريتيد الهيدروجين كمصدر للهيدروجين تبعا للمعادلة التالية:

$$2\,H_2S + CO_2 \xrightarrow{\text{ضوء}} (CH_2O) + 2\,S$$

هذه البكتريا بدلا من توليد الأكسجين تنتج عنصر الكبريت كناتج أكسدة لكبريتيد

الهيدوجين. بعض أنواع بكتريا البناء الضوئى تستخدم المركبات العضوية كمصدر للهيدروجين، مثال ذلك اللاكتات.

$$2\ \text{Lactate} + CO_2 \xrightarrow{\text{ضوء}} (CH_2O) + H_2O + \text{Pyruvate}$$

ڤان نيل Van Niel أحد الرواد الأوائل فى الأيض المقارن اقترح أن البناء الضوئى فى النباتات والبكتريا متشابه بغض النظر عن طبيعة المادة المانحة للهيدروجين، وعلى ذلك يمكن كتابة المعادلة العامة للبناء الضوئى بالصورة التالية:

$$2\ H_2A + CO2 \xrightarrow{\text{ضوء}} (CH_2O) + H_2O + 2\ A$$

حيث H_2A تُمثِّل المادة المانحة للهيدروجين و A هى صورتها المؤكسدة، وبذلك فإن H_2A قد تُمثل الماء أو كبريتيد الهيدروجين أو اللاكتات أو أى مركبات عضوية أخرى تبعا لنوع الكائن الحى.

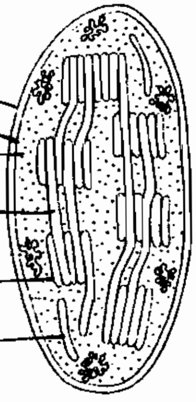
توصل ڤان نيل أيضا إلى أن الأكسجين الجزيئى الذى يتولد أثناء البناء الضوئى فى النباتات يشتق كلية من الماء وليس من ثانى أكسيد الكربون، ولقد أكدت التجارب التى استخدم فيها الماء أو ثانى أكسيد الكربون المعلم بالأكسجين ١٨ (^{18}O) هذه النظرية.

$$H_2{}^{18}O + CO_2 \longrightarrow \text{Glucose} + {}^{18}O_2$$

وسوف نركز إهتمامنا فى هذا الفصل على البناء الضوئى المولد للأكسجين فى النباتات الراقية.

البناء الضوئى فى النباتات يتم فى الكلوروبلاست

تتم تفاعلات البناء الضوئى فى النباتات الخضراء فى عضيات (جسيمات) organelles خلوية متخصصة تُدعى بالكلوربلاست chloroplast، وتأخذ الكلوروبلاست أشكال مختلفة ولكنها عادة بيضاوية الشكل وأكبر فى الحجم من الميتوكوندريا (شكل ١٧ ـ ٢). تحاط الكلوروبلاست بواسطة غشائيين: غشاء خارجى مستمر وغشاء داخلى يحيط بالجزء الداخلى، ويوجد داخل الغشاء الداخلى عدداً كبيراً من الأغشية الدقيقة التى تحيط بحويصلات تُدعى بالثايلاكويد thylkoids وتتجمع فى بعض المناطق فى صورة



شكل ١٧ ـ ٢

مخطط بيانى للكلوروبلاست موضحا فيه التركيب الداخلى للكلوروبلاست.

مكدّسة تدعى جرانا grana. وتحتوى أغشية الثايلاكويد على جميع صبغات البناء الضوئى وجميع الإنزيمات اللازمة لتحول طاقة أشعة الشمس إلى ATP والقوة المختزلة NADPH. من ناحية أخرى فإن السائل الذى يوجد بين أغشية الثايلاكويد والذى يدعى ستروما stroma يحتوى على معظم الإنزيمات اللازمة لاختزال CO_2 وتحوُّله إلى جلوكوز. إلا أنه فى بعض الأنواع يتم إختزال CO_2 وتحوله إلى جلوكوز فى سيتوسول الخلايا. التفاعلات الضوئية فى بكتريا البناء الضوئى من ناحية أخرى تتم فى الغشاء الذى يحيط بالخلية.

كائنات البناء الضوئى تستخدم طاقة الضوء المرئى

الضوء المرئى Visible light (أو ضوء الشمس) عبارة عن أشعة كهرومغناطيسية ذات طول موجى من ٤٠٠ إلى ٧٠٠ نانوميتر nanometer (nm) وتتفاعل الأشعة الكهرومغناطيسية مع المادة فى صورة كوانتا quanta أو فوتونات photons كل منها يحتوى على كمية محددة من الطاقة. والعلاقة بين طاقة الفوتون ε وتردد الأشعة تعطى بالعلاقة التالية:

$$\varepsilon = h\nu = h\,\frac{c}{\lambda}$$

حيث h هى ثابت بلانك (١,٥٨ × ١٠^-٣٧ كيلو سعر ـ ثانية/ فوتون)، c هى سرعة الضوء وتساوى ٣ × ١٠^١٠ سم ثانية^-١ أو ٣ × ١٠^١٧ نانومـيتر ثانية^-١ فى الفراغ وتقل عن ذلك فى الوسط المادى، λ هى الطول الموجى بالنانوميتر. لاحظ ان ε تتناسب عكسيا مع الطول الموجى (جدول ١٧ ـ ١).

جدول (١٧ ـ ١) طاقة الفوتونات للضوء المرئى

الطول الموجى نانوميتر	اللون	كيلو سعر / أينشتين
٤٠٠	بنفسجى	٧١,٨
٥٠٠	أزرق	٥٧,٧
٦٠٠	أصفر	٤٧,٨
٧٠٠	أحمر	٤٠,٦

ومول من الفوتونات يطلق عليه أينشتين einstein وطاقة اينشتين واحد تساوى:

$$E = Nhn = Nh\frac{c}{\lambda}$$

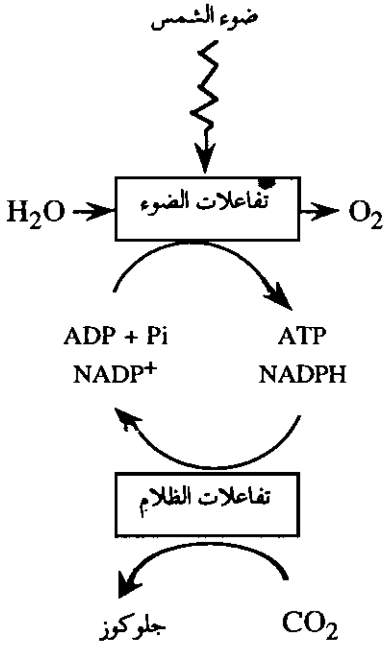
حيث N هى رقم أفوجادرو (٦,٠٢ × ١٠^٢٣ فوتون لكل أينشتين)

وتعتمد قدرة المركب على امتصاص الأشعة على تركيبه الإلكترونى. تحتوى كائنات البناء الضوئى على عدة صبغات ذات تركيب إلكترونى مميز يسمح لها بامتصاص أشعة الضوء المرئى، وعندما يمتص الجزئ الأشعة فإن ذلك يؤدى إلى انتقال الكترون أو أكثر إلى مستوى طاقة أعلى ويكون الجزئ فى الحالة المثارة. والجزئ المثار يكون ذات طاقة مرتفعة وغير ثابت حيث يعود الإلكترون إلى مستواه الطبيعى وتفقد طاقة الإثارة التى تتحول فى عملية البناء الضوئى إلى طاقة كيميائية فى صورة ATP و NADPH.

البناء الضوئى يشتمل على نوعين من التفاعلات: تفاعل الضوء وتفاعل الظلام

التفاعلات العديدة التى تتم فى البناء الضوئى يمكن تجميعها فى مجموعتين من

التفاعلات هما: التفاعلات المعتمدة على الضوء light - dependent reactions التى تتم فقط فى وجود الضوء، وتفاعلات الظلام dark reations التى تتم فى وجود أو غياب الضوء. ففى تفاعلات الضوء نجد أن الكلوروفيل والصبغات الأخرى فى خلايا البناء الضوئى تمتص طاقة الضوء وتحولها إلى طاقة كيميائية فى المركبات الغنية بالطاقة ATP و NADPH مع تحرير الأكسجين. وفى تفاعلات الظلام فإن ATP و NADPH المتولدة من تفاعلات الضوء تستخدم فى إختزال ثانى أكسيد الكربون وتحوله إلى جلوكوز ومركبات عضوية أخرى (شكل ١٧ ـ ٣). وبالرغم من أن إختزال ثانى أكسيد الكربون وتحوله إلى جلوكوز لا يحتاج إلى ضوء إلا أن معدل التحول ينظم بواسطة الضوء.

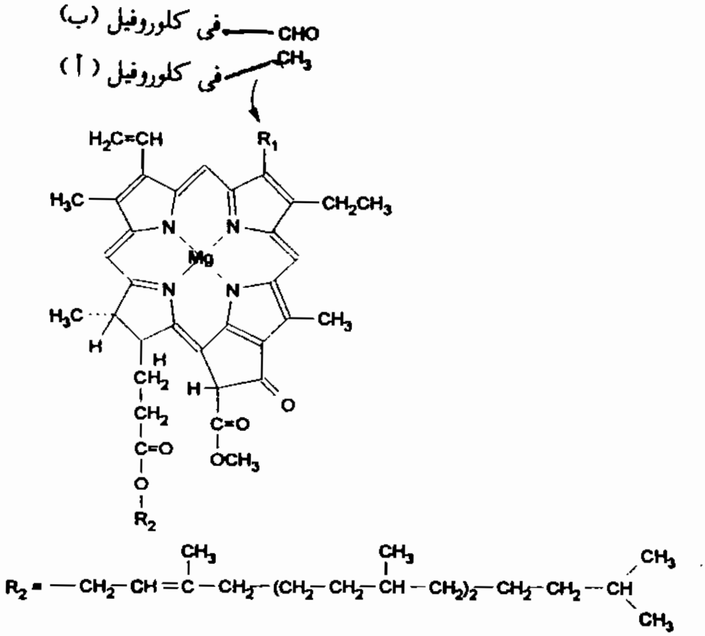


شكل ١٧ ـ ٣

تفاعلات البناء الضوئى فى الكلوروبلاست يمكن فصلها إلى تفاعلات ضوء وتفاعلات ظلام. تقوم تفاعلات الضوء بتوليد المركبات الغنية بالطاقة ATP و NADPH باستخدام طاقة ضوء الشمس وهذه المركبات تستخدم فى اختزال CO_2 وتحويله إلى جلوكوز فى تفاعلات الظلام.

جزئيات الكلورفيل هى مستقبلات الضوء الرئيسية

كيف يمكن لكائنات البناء الضوئى استخدام ضوء الشمس فى بناء ATP و NADPH وهى نواتج تفاعلات الضوء. الخطوة الأولى تشمل إمتصاص الضوء بواسطة صبغات مستقبلة للضوء، ومستقبل الضوء الرئيسى فى كلوروبلاست النباتات الخضراء هو كلورفيل (أ) (chlorophyll a) وهو أحد مشتقات رباعى البيرول tetrapyrrole. ذرات النتروجين فى وحدات البيرول الأربعة ترتبط بروابط تناسقية coordinated bond مع ذرة مغسيوم ويتبع ذلك أن الكلوروفيل هو بورفيرين مغنسيوم magnisium porphyrin (شكل ١٧ ـ ٤)، بينما الهيم heme هو بورفورين حديد iron porphyrin. تحتوى



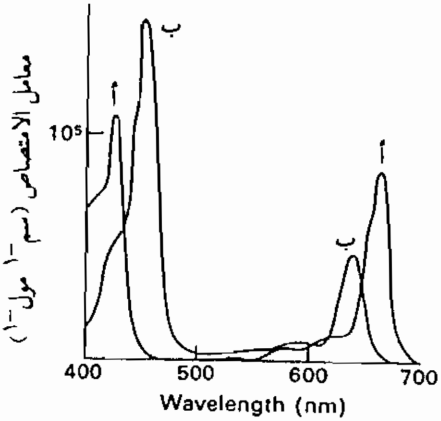
شكل ١٧ ـ ٤

تركيب الكلوروفيل (أ) و (ب) - فى كلوروفيل (ب) R_1 = CHO - وR_1 = CH_3 - فى كلوروفيل (أ).

الكلوروبلاست أيضا على كلوروفيل (ب) (chlorophyll b) الذى يختلف عن كلوروفيل أ فى المجموعة المستبدلة على أحد وحدات البيرول. ففى كلوروفيل ب توجد مجموعة فورميل بدلا من مجموعة ميثايل التى توجد فى كلوروفيل أ.

كلا نوعى الكلوروفيل تكون فعّالة جداً كمستقبلات للضوء وذلك لاحتوائهما على نظام من الروابط المزدوجة المتبادلة، فلهما إمتصاص قوى فى منطقة الضوء المرئى من الطيف، حيث يكون أيضا طيف الشمس الذى يصل إلى الأرض أقصاه. فمعامل الإمتصاص extinchion coefficient لكـوروفيل (أ) وكلـوروفيـل (ب) أكثر من ١٠^{٥} سم$^{-١}$ مول$^{-١}$، وهو من بين القيم الكبيرة للمركبات العضوية.

يختلف طيف الإمتصاص لكوروفيل (أ) عن كلورفيل (ب) (شكل ١٧ ـ ٥)، فالضوء الذى لا يمتص بكفاءة بواسطة كلوروفيل (أ) عند ٤٦٠ نانوميتر يمتص بواسطة كلوروفيل (ب) الذى له امتصاص قوى عند هذا الطول الموجى. وعلى ذلك فإن نوعى الكلوروفيل يكملان بعضهما فى إمتصاص ضوء الشمس الساقط.



شكل ١٧ ـ ٥

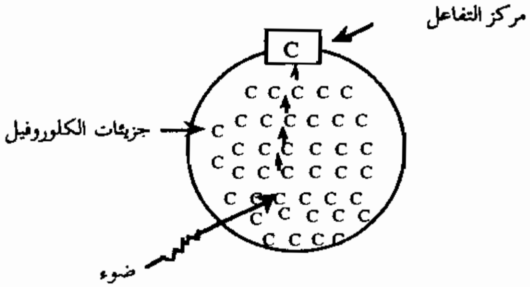
طيف الامتصاص للكلوروفيل (أ) و (ب).

بالاضافة إلى الكلوروفيل فإن غشاء الثايلاكويد فى الكلوروبلاست يحتوى أيضا على صبغات أخرى تقوم بامتصاص الضوء والتى تعرف بالصبغات الثانوية secondary pigments. وتشمل هذه الصبغات أنواع مختلفة من الكاروتينات carotenoids التى أهمها بيتا كاروتين والزانثوفيل xanthophyll.

وحدة البناء الضوئى: الفوتونات تصب فى مركز تفاعل

فى عام ١٩٣٢ قام روبرت أمرسون Roberit Emerson ووليام أرنولد William Arnold بقياس ناتج الأكسجين من البناء الضوئى وذلك عند تعريض خلايا طحلب الكلوريلا chlorella إلى ومضات من الضوء لفترة زمنية قصيرة جداً، وكان من المتوقع زيادة ناتج الأكسجين لكل ومضة بزيادة كثافة الومضات حتى يمتص كل جزئ كلوروفيل فوتون واحد، لكن نتائج هذه التجربة كانت على غير المتوقع، فومضات ضوء التشبع أدت إلى إنتاج جزئ O_2 لكل ٢,٥٠٠ جزئ كلورفيل.

هذه التجربة أدت إلى فكرة وحدة البناء الضوئى photosynthetic Unit التى اقترح فيها أن مئات من جزئيات الكلوروفيل تمتص الضوء ثم تنقل طاقة إثارتها إلى مركز يتم فيه التفاعل الكيميائى (شكل ١٧ ـ ٦).

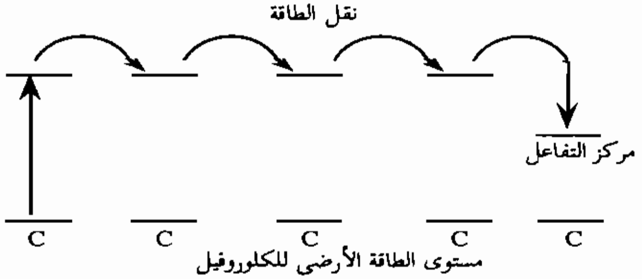


شكل ١٧ ـ ٦

مخطط بيانى لوحدة البناء الضوئى. معظم جزئيات الكلورفيل فى وحدة البناء (C) تمتص الضوء ثم تنقل طاقة الإثارة إلى الكلوروفيل الذى يوجد فى مركز التفاعل (C).

وهذا المركز يُدعى بمركز التفاعل reaction center، وعلى ذلك فإن وظيفة معظم جزئيات الكلوروفيل فى وحدة البناء الضوئى هو امتصاص الضوء، بينما نسبة صغيرة من جزئيات الكلوروفيل تشارك فى تحوُّل الضوء إلى طاقة كيميائية. ويماثل الكلوروفيل الموجود فى مركز التفاعل من الناحية الكيميائية جزئيات الكلوروفيل الأخرى فى وحدة البناء الضوئى، إلاَ أنه يختلف فى خواصه نتيجة لوجوده فى ظروف بيئية خاصة. وأحد هذه الاختلافات هو أن طاقة مستوى الحالة المثارة فى كلوروفيل مركز التفاعل يكون أقل

من جزئيات الكلوروفيل الأخرى والتى تجعل منه مصيدة للطاقة (شكل ١٧ ـ ٧). والطاقة الممتصة بواسطة جزئيات الكلوروفيل تنتقل من جزئ إلى آخر فى وحدة البناء الضوئى إلى أن تصل إلى الكلوروفيل فى مركز التفاعل ونقل الطاقة إلى مركز التفاعل سريع جداً حيث يتم فى أقل من ١٠-١٠ جزء من الثانية.



شكل ١٧ ـ ٧

مخطط بيانى لمستوى طاقة الحالة المثارة للكلوروفيل الممتص للضوء والكلوروفيل فى مركز التفاعل.

الكلوروبلاست تحتوى على نوعين من الأنظمة الضوئية

أوضحت عدة مشاهدات تجريبية عن وجود اثنين من الأنظمة الضوئية Photosystems فى أغشية الثايلاكويد فى الكلوروبلاست، كل منهما يستجيب للضوء الذى له طول موجى أقل من ٦٨٠ نانوميتر، ولكن أحداهما فقط يستجيب للضوء ذات الطول الموجى الأطول. هذه الأنظمة الضوئية تدعى بالنظام الضوئى (١) (photosystem I) والنظام الضوئى (٢) (photosystem II)، وكل منهما يحتوى على وحدات بناء ضوئى أى كلوروفيل يمتص الضوء وعلى مركز تفاعل.

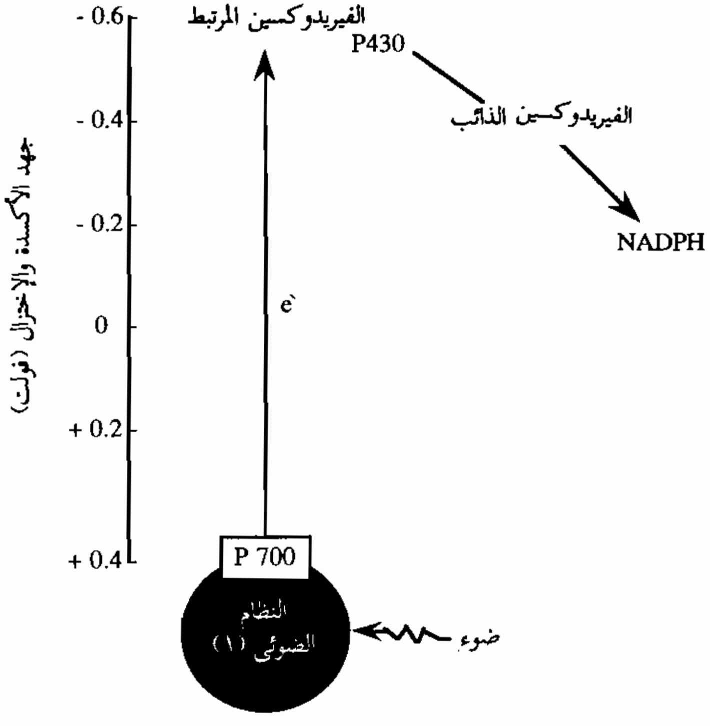
يختلف النظام الضوئى (١) عن (٢) من الناحية التركيبية، فالنظام الضوئى (١) يحتوى على نسبه مرتفعة من الكلوروفيل (أ) إلى الكلوروفيل (ب)، من ناحية أخرى فإن النظام الضوئى (٢) يحتوى نسبيا على كمية أكبر من كلوروفيل (ب) وربما يحتوى أيضا على كلوروفيل (حـ).

تحتوى أغشية الثايلاكويد فى الكلوروبلاست الواحد من السبانخ على عده مئات من

كلا النظامين الضوئيين. ويلاحظ أن كل خلايا البناء الضوئى التى تطلق أكسجين أى تلك التى توجد فى النباتات الراقية والبكتريا الزرقاء تحتوى على كلا النظامين (١) و (٢)، بينما كل أنواع بكتريا البناء الضوئى الأخرى التى لا تطلق أكسجين تحتوى فقط على النظام الضوئى (١).

النظام الضوئى (١) يولد NADPH خلال الفيريدوكسين المختزل

مركز التفاعل للنظام الضوئى (١) (شكل ١٨ ـ ٨) عبارة عن كلوروفيل (أ) فى ظروف بيئية فريدة، ونتيجة لهذه الظروف فإن الامتصاص الأقصى يتحول من ٦٨٠ إلى ٧٠٠ نانوميتر، ولهذا السبب فإن مركز التفاعل هذا يدعى P700 (P تشير إلى صبغة).



شكل ١٧ ـ ٨

تكوين NADPH بواسطة النظام الضوئى (١)

يمتص عدد كبير من جزئيات الكلوروفيل الضوء ثم تنقل طاقة الإثارة إلى مركز التفاعل P700، وعند إثارة P700 فإنه ينقل الإلكترون المثار إلى الفيريدوكسين المرتبط bound ferredoxine، وهو صورة الفيريدوكسين المرتبط بالغشاء. والفيريدوكسين المرتبط عباره عن بروتين حديد ـ كبريت iron - sulfur protien يحتوى على أربع ذرات من الحديد وأربع ذرات من الكبريت (Fe_4 S_4). فى الظلام يكون جهد الأكسدة والاختزال لـ P700 مساويا +٤, فولت، ولكن عند إثارته بالضوء توزع الإلكترونات فيه بصورة مختلفة التى تؤدى إلى تغيير جهد الأكسدة والإختزال إلى حوالى ـ ٦, ڤولت. وعلى ذلك فإن الضوء يدفع أحد الإلكترونات فى النظام الضوئى (١) من جهد يساوى + ٤, إلى ـ٦, ڤولت. ونقل الإلكترون المثار من P700 إلى الفيريدوكسين المرتبط يجعل P700 ناقص فى أحد الالكترونات. وهذه الصورة المؤكسدة لـ P700 يجب أن تتحصل على إلكترونى لكى تعمل من جديد كمركز تفاعل، وسوف نناقش بعد قليل مصدر هذه الإلكترونات.

ينقل الفيريدوكسين المرتبط الإلكترون المنقول إليه إلى الفيريدوكسين الذائب solu-ble ferrdoxin، فذرة الحديد فى المركز النشط تختزل وتتأكسد بالتتابع. ينقل بعد ذلك الفيريدوكسين الذائب المختزل الإلكترون إلى $NADP^+$ ليكوّن NADPH، يحفز هذا التفاعل انزيم ferredoxine-NADP reductase الذى يحتوى على FAD كمجموعة مرتبطة. لاحظ أن إختزال $NADP^+$ إلى NADPH يحتاج إلى إثنين من الإلكترونات بينما الفيريدوكسين هو حامل لإلكترون واحد، لذلك يستخدم جزئيين من الفيريدوكسين المختزل لتكوين جزئ NADPH.

$$2\ \text{Ferredoxine}_{(\text{reduced})} + H^+ + NADP^+ \xrightarrow[\text{reductase}]{\text{ferredoxine - NADP}} 2\text{Ferredoxine}_{(\text{oxidized})} + \text{NADPH}$$

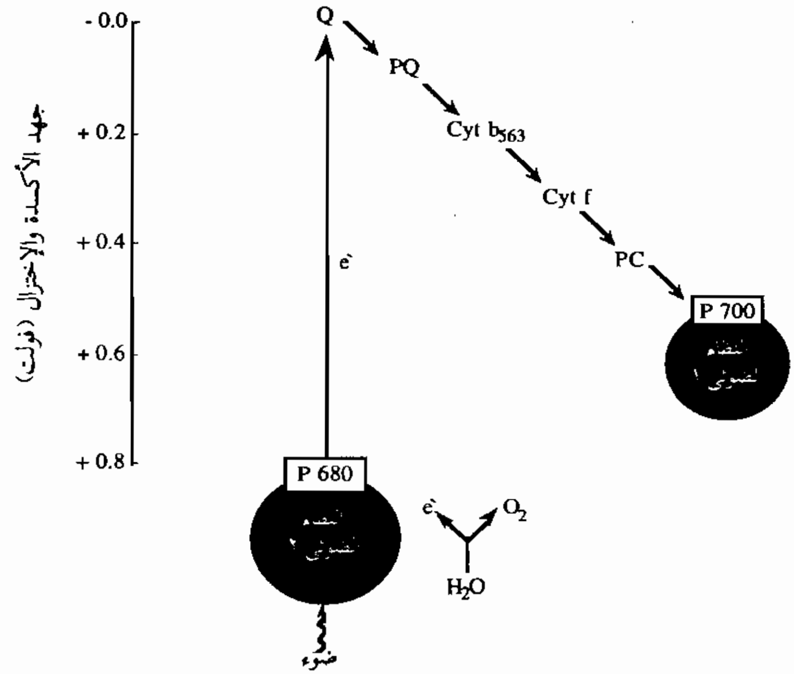
النظام الضوئى (٢) يولِّد مادة مؤكسدة قوية تعمل على تفكيك الماء

قليل من المعلومات معروف عن مركز التفاعل P680 وكذلك مستقبل الإلكترونات

الأول فى النظام الضوئى (٢) (شكل ١٧ ـ ٩). جهد الأكسدة والاختزال لمركز التفاعل هذا يكون حوالى + ٨, ڤولت ويؤدى امتصاص الضوء فى هذا النظام الضوئى إلى توليد مادة مؤكسدة قوية Z^+ (الصورة المؤكسدة لمركز التفاعل أو أحد مشتقاته) ومادة مختزلة ضعيفة Q^- عند هذا المركز الضوئى. وتتحصل المادة المؤكسدة Z^+ على الإلكترونات من الماء مع تكوين O_2 ويلعب المنجنيز دوراً أساسيا فى هذه العملية.

$$4\,Z^+ + 2\,H_2O \longrightarrow 4\,Z + 4\,H^+ + O_2$$

ومستقبل الإلكترونات الأول Q فى هذا النظام الضوئى غير معروف ماهيته. تنقل الصورة



شكل ١٧ ـ ٩

النظام الضوئى (٢). إثارة النظام الضوئى (٢) يؤدى إلى تكوين O_2 ونقل الإلكترون إلى النظام الضوئى (١). ينشأ متدرج من البروتونات عبر غشاء الثايلاكويد نتيجة لهذه العملية: PQ اختصار للبلاستوكوينون، cyt b للسيتوكروم b، cyt f تشير إلى سيتوكروم f و pc تشير إلى البلاستوسيانين.

المختزلة للمستقبل Q الإلكترونات إلى البلاستوكوينون plastoquinone (PQ) الذى يماثل آبى كوينون فى سلسلة التنفس. تنقل الصورة المختزلة للبلاستوكونيون بدورها الإلكترونات إلى سيتوكروم b (cyt b 563) cytoxhrom b الذى ينقل الإلكترونات إلى سيتوكروم f (cyt f)، ويماثل سيتوكروم f سيتوكروم c فى الميتوكوندريا. ينقل بعد ذلك سيتوكروم f الإلكترونات إلى البلاستوسيانين Plastocyanin (pc) وهو بروتين نحاس، وذرة النحاس هى الحامل الحقيقى للإلكترونات. بلاستوسيانين هو مانح الإلكترونات المباشر إلى P700 فى النظام الضوئى (١).

يتكون متدرج من البروتونات بسريان الإلكترونات من النظام الضوئى (٢) إلى النظام الضوئى (١)

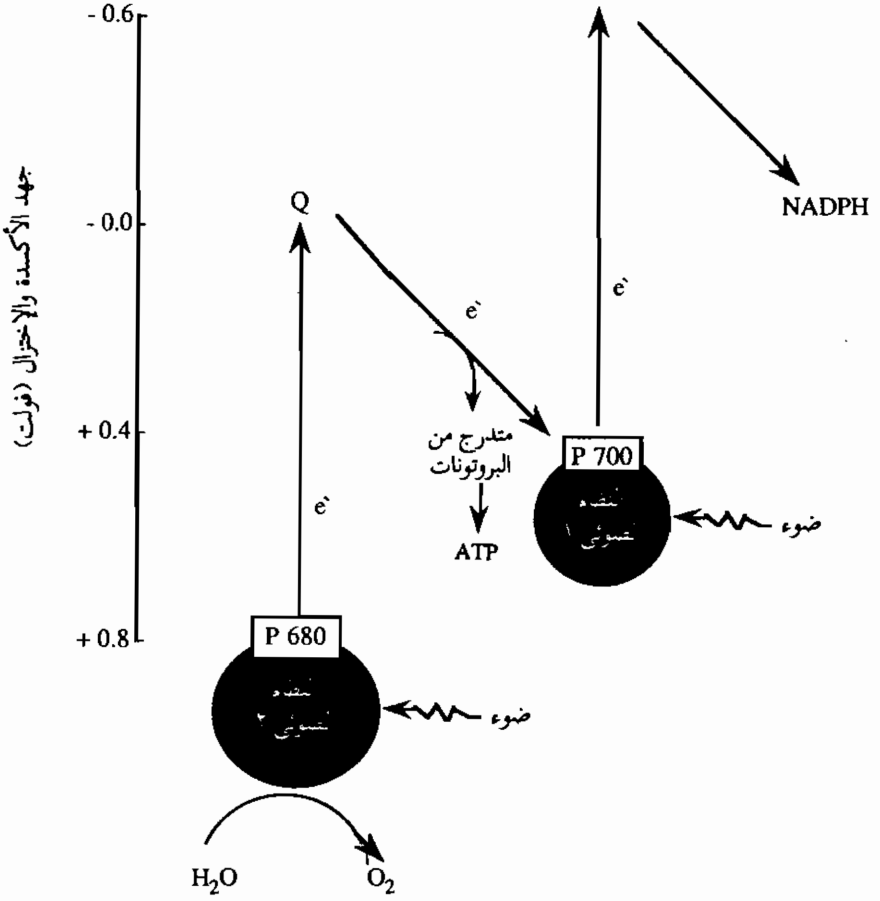
الارتباط بين النظام الضوئى (٢) والنظام الضوئى (١) بواسطة حاملات الإلكترونات الذى أوضحناه فى الفقرة السابقة له مهمتان:

١ ـ سريان الإلكترونات من النظام الضوئى (٢) إلى النظام الضوئى (١). وهذه الإلكترونات ضرورية لإعادة توليد الصورة المختزلة لـ P700 وهو مركز التفاعل للنظام الضوئى (١)، فنقل الإلكترونات من بلاستوسيانين المختزل إلى الصورة المؤكسدة لـ P700 تُمكِّن مركز التفاعل هذا من أن يعمل ثانية كامانح للإلكترونات لتكوين NADPH عند إمتصاص للضوء. التفاعل النهائى الناتج من التنشيط الضوئى للنظام الضوئى (١)، (٢) هو:

$$2\,H_2O + 2NADP^+ \longrightarrow O_2 + 2\,NADPH + 2\,H^+$$

وبتعبير آخر فإن الضوء يحدث سريان الإلكترونات من H_2O إلى $NADP^+$ (شكل ١٧ ـ ١٠).

٢ ـ تكوين متدرج من البروتونات عبر غشاء الثايلاكويد وذلك بسريان الإلكترونات من النظام الضوئى (٢) إلى النظام الضوئى (١)، حيث تصبح المنطقة بين أغشية الثايلاكويد أكثر حامضية. ويدفع متدرج البروتون تكوين ATP من ADP والفوسفات، فى عملية يطلق عليها الفسفرة الضوئية غير الدائرية noncyclic photophosphorylation.



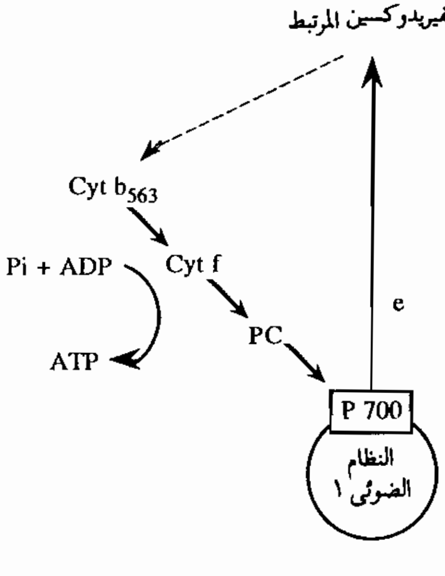
شكل ١٧ ـ ١٠

إتجاه سريان الإلكترونات فى الفسفرة الضوئية غير الدائرية. فهناك سريان نهائى للالكترونات من H2O إلى $NADP^+$.

الأدينوزين ثلاثى الفوسفات يُمكن أن يتكون أيضا بواسطة السريان الدائرى للإلكترونات خلال النظام الضوئى (١)

يوجد مسار بديل للإلكترونات التى تنتج من P700 وهو مركز التفاعل فى النظام الضوئى (١)، فالإلكترون ذو الجهد العالى فى الفيريدوكسين المرتبط يمكن أن ينقل إلى

ـيتوكروم b بدلا من إنتقاله إلى $NADP^+$. يعود هذا الإلكترون إلى الخلف ليستقبل بواسطة الصورة المؤكسدة لـ P700 خلال سيتوكروم f والبلاستوسيانين، وبمعنى آخر فإن هناك سريان دائرى cyclic flow للإلكترونات. يتولد ATP برجوع الإلكترونات إلى مركز التفاعل P700 خلال سيتوكروم b والبلاستوسيانين، ولذلك فإن توليد ATP بهذا المسار يعرف بالفسفرة الضوئية الدائرية cyclic photophosphorylation (شكل ١٧ ـ ١١)، وفى هذا المسار يتكون ATP بدون اختزال $NADP^+$. لا يشترك النظام الضوئى (٢) فى الفسفرة الضوئية الدائرية ولذلك لا ينتج O_2 من H_2O أثناء هذا التفاعل، ويتم تشغيل الفسفرة الضوئية الدائرية عندما تكون كمية $NADP^+$ غير كافية لاستقبال الإلكترونات من الفيريدوكسين المختزل، أى عندما تكون نسبه NADPH إلى $NADP^+$ مرتفعة.



شكل ١٧ ـ ١١

مسار الإلكترونات فى الفسفرة الضوئية الدائرية. ينقل الإلكترونات من P700 وهو مركز التفاعل للنظام الضوئى (١) عند إمتصاصه للضوء إلى الفيريدوكسين المرتبط وتعود الإلكترونات مرة ثانية إلى P700 خلال سيتوكروم b والبلاستوسيانين. سريان الإلكتروونات ينشئ متدرج من البروتونات التى تدفع بناء ATP من ADP والفوسفات.

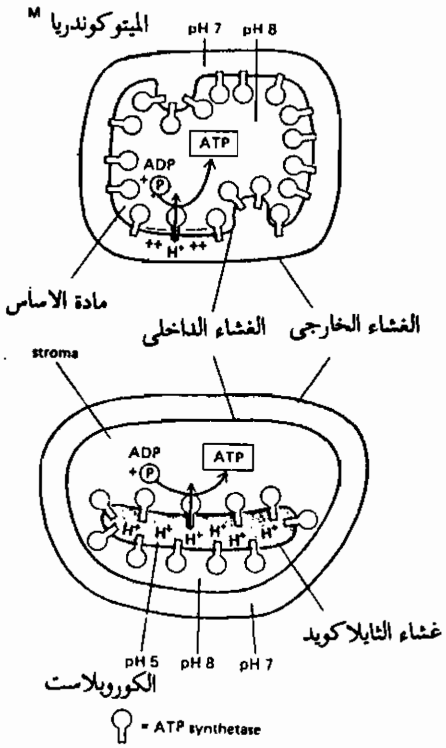
متدرّج البروتون عبر غشاء الثايلاكويد يدفع بناء الأدينوزين ثلاثى الفوسفات

أوضح اندريه چاجندروف Andre Jagendrof فى عام ١٩٦٦ أن الكلوروبلاست يمكن أن تبنى ATP فى الظلام وذلك عند فرض متدرج إصطناعى من أيونات الهيدروجين عبر غشاء الثايلاكويد، وهذه التجربة تدعم نظرية الدفع الكيميائى Chemi-osmosis hypothesis فى بناء ATP (صفحة ٤٣٧).

ومن الثابت أن ميكانيكية بناء ATP فى الكلوروبلاست يماثل بدرجة كبيرة بنائه فى الميتوكوندريا، فتكوين ATP يتم بواسطة القوة الدافعة البروتونية Proton motive force فى كل من الفسفرة الضوئية Photophosphorylation والفسفرة المصاحبة للأكسدة oxidative Phoshporylation. بالإضافة إلى ذلك فإن المتراكب الإنزيمى الذى يحفز تكوين ATP فى الكلوروبلاست والذى يدعى CF_1 -CF_o Complex (C تشير إلى كلوروبلاست) يشبه بدرجه كبيرة المتراكب الإنزيمى F_1-F_o Complex فى الميتوكوندريا.

غشاء الثايلاكويد مثل غشاء الميتوكوندريا الداخلى يحتوى على تنظيم جزيئى غير متماثل، فالجزيئات الناقلة للإلكترونات بين النظام الضوئى (١) و (٢) تكون موزعة مكانيا فى غشاء الثايلاكويد بطريقة تجعل سريان الإلكترونات يدفع أيونات الهيدروجين من خارج الغشاء إلى الداخل وبذلك تصبح المنطقة بين أغشية الثايلاكويد أكثر حامضية من الخارج (شكل ١٧ ـ ١٢). وكما سبق توضيحه (صفحة ٤٤٠) فإن القوة الدافعة ـ البروتونية ΔP تشمل متدرج الأس الهيدروجينى (ΔpH) وجهد الغشاء (Δψ). وفى الكلوروبلاست تنشأ القوة الدافعة البروتونية تقريبا من ΔpH والسبب فى ذلك يرجع إلى أن غشاء الثلايلاكويد منفذ لكل من $C1^-$ و Mg^{2+}، فانتقال H^+ إلى المنطقة داخل أغشية الثايلاكويد يقابله انتقال إما $C1^-$ فى نفس الإتجاه أو Mg^{2+} فى الإتجاه المضاد، ولذلك ينشأ تعادل كهربى ولا يتولد جهد الغشاء.

يوجد عامل الإذدواج CF_1 فى الاستروما على سطح غشاء الثايلاكويد وعلى ذلك فإن



شكل ١٧ ـ ١٢
مقارنة بين اتجاه سريان أيونات الهيدروجين وبناء ATP فى الميتوكوندريا والكلوروبلاست.

ATP المتكون حديثا يتحرر إلى الاستروما. يتحرر أيضا NADPH إلى الاستروما وكنتيجة لذلك فإن ATP و NADPH وهى نواتج تفاعلات الضوء فى البناء الضوئى توجه إلى موضع إختزال CO_2 فى تفاعل الظلام.

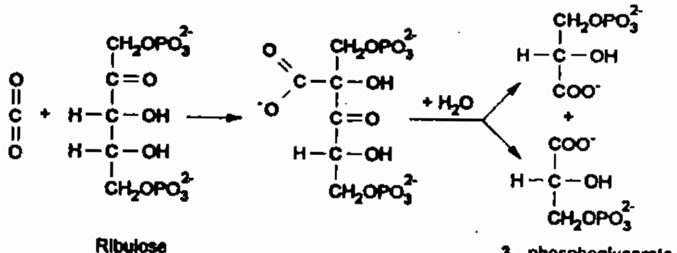
ثانى أكسيد الكربون يثبت فى فوسفوجليسرات

ATP و NADPH التى تتولد فى تفاعلات الضوء فى الكلوربلاست تستخدم فى تثبيت fixation ثانى أكسيد الكربون فى تفاعلات الظلام. ولقد اكتشفت تفاعلات تثبيت ثانى أكسيد الكربون فى المواد الكربوهيدراتيه فى بداية الخمسينات بواسطة ملفن كالفن

Melvin Calvin ومساعدوه خلال سلسلة من التجارب التى استخدم فيها لأول مرة النظائر المشعة. ففى هذه التجارب عرض معلق من خلايا طحلب الكلوريلا Chlorella الأخضر إلى الضوء فى وجود ثانى أكسيد الكربون المعلم بالكربون ١٤ ($^{14}CO_2$)، ثم قتل الطحلب بعد فترات زمنية مختلفة وذلك بإضافة كحول لمعلق الطحلب الذى يوقف أيضا التفاعلات الإنزيمية.

فصلت بعد ذلك المركبات التى تحتوى على نشاط إشعاعى من الطحلب وتم التعرف عليها باستخدام كروماتوجرافى الورق وذلك بغرض التعرف على المركبات الوسيطة الأولية التى يثبت فيها CO_2. ولقد أثمرت هذه التجارب عن اكتشاف أن ٣ ـ فوسفوجليسرات 3 - Phosphoglycerate هو المركب الابتدائى الوسيط فى تثبيت CO_2، حيث وجد أنه يحتوى على ذرة كربون مشعة فى مجموعة الكربوكسيل. ولقد أقترح فى بادئ الأمر أن مركب ثنائى الكربون هو الذى يرتبط بـ CO_2 لتكوين فوسفوجليسريدات، لكن الدراسات التالية أوضحت خطأ هذا الافتراض وأن المركب الذى يرتبط بـ CO_2 هو سكر خماسى ثنائى الفوسفات وهو ريبيلوز ١, ٥ ـ ثنائى الفوسفات Ribulose 1,5 diphosphate.

يتكثف جزئ ثانى أكسيد الكربون مع ريبيلوز ١, ٥ ـ ثنائى الفوسفات ويتكون مركب غير ثابت سداسى الكربون الذى ينحل بسرعة إلى جزئيين ٣ ـ فوسفوجليسرات.

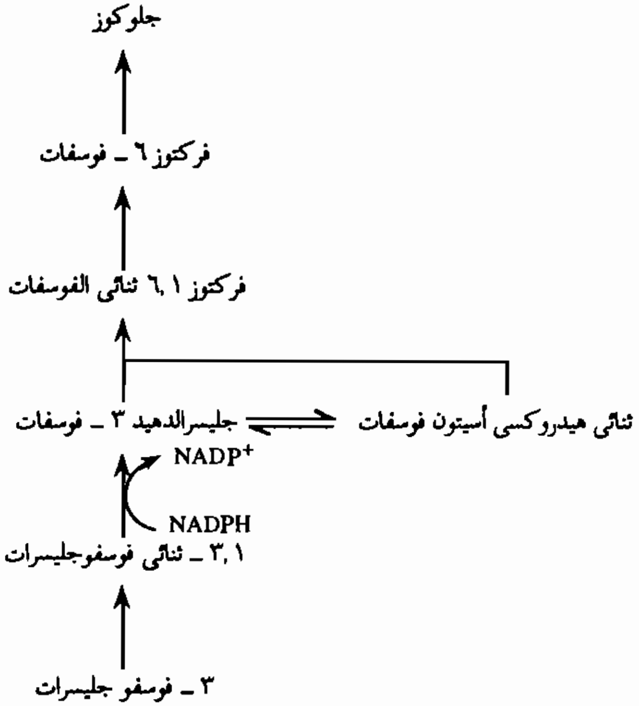


يحفز هذا التفاعل إنزيم 1,5 - diphosphate Carboxylase الذى يوجد فى الأستروما على سطح غشاء الثايلاكويد، ويسود هذا الإنزيم فى الكلوروبلاست حيث

يمثل ١٦٪ من البروتين الكلى فيها، ومن المعتقد أن هذا الإنزيم ربما يكون أكثر البروتينات انتشاراً فى المحيط الحيوى.

تكوين الجلوكوز وإعادة توليد ريبيلوز ٥,١ - ثنائى الفوسفات

خطوات تحول ٣ ـ فوسفو جليسرات إلى الجلوكوز (شكل ١٧ ـ ١٣) تماثل تلك المتضمنة فى مسار بناء الجلوكوز من البيروفات، باستثناء إنزيم glyceraldehyde 3 -



شكل ١٧ ـ ١٣

مسار تحول ٣ ـ فوسفو جليسرات إلى جلوكوز فى الكلوروبلاست.

phosphate dehydrogenase الذى يكون متخصص لـ NADPH وليس NADH، وهذه التفاعلات تحول CO_2 إلى مستوى السكريات السداسية. تقوم التفاعلات الأخرى بإعادة توليد ريبيلوز ٥، ١ - ثنائى الفوسفات وهو مستقبل ثانى أكسيد الكربون فى تفاعل الظلام الأول، ويتم ذلك بسلسلة من التفاعلات التى يشترك فيها إنزيمات

transketolase و aldolase التى تشترك أيضا فى مسار فوسفات البنتوز. وإنزيمات transketolase التى تحتوى على ثيامين بيروفوسفات كمجموعة تعويضية تقوم بنقل وحدة ثنائية الكربون (CH_2OH - CO -) من سكر كيتونى إلى سكر الدهيدى، أما أنزيم aldolase من ناحية أخرى يحفز التكثيف الألدولى بين ثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات وأحد الألدهيدات وهذا الإنزيم متخصص لثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات ولكنه يستقبل الدهيدات متنوعة. وهذ التفاعلات المتخصصه التى تشتمل فى البناء الضوئى للجلوكوز هى:

$$\text{Fructose 6-phosphate + glyceraldehyde 3-phosphate} \xrightarrow{\text{transketolase}} \text{xylulose 5-phosphate + erytrose 4-phosphate}$$

$$\text{Erythrose 4-phosphate + dihydroxyaceton phosphate} \xrightarrow{\text{aldolase}} \text{sedoheptulose 1,7 diphosphate}$$

$$\text{Sedoheptulose 7-phosphate + glycerraldehyde 3-phosphate} \xrightarrow{\text{transketolase}} \text{ribose 5-phosphate + xylulose 5-phosphate}$$

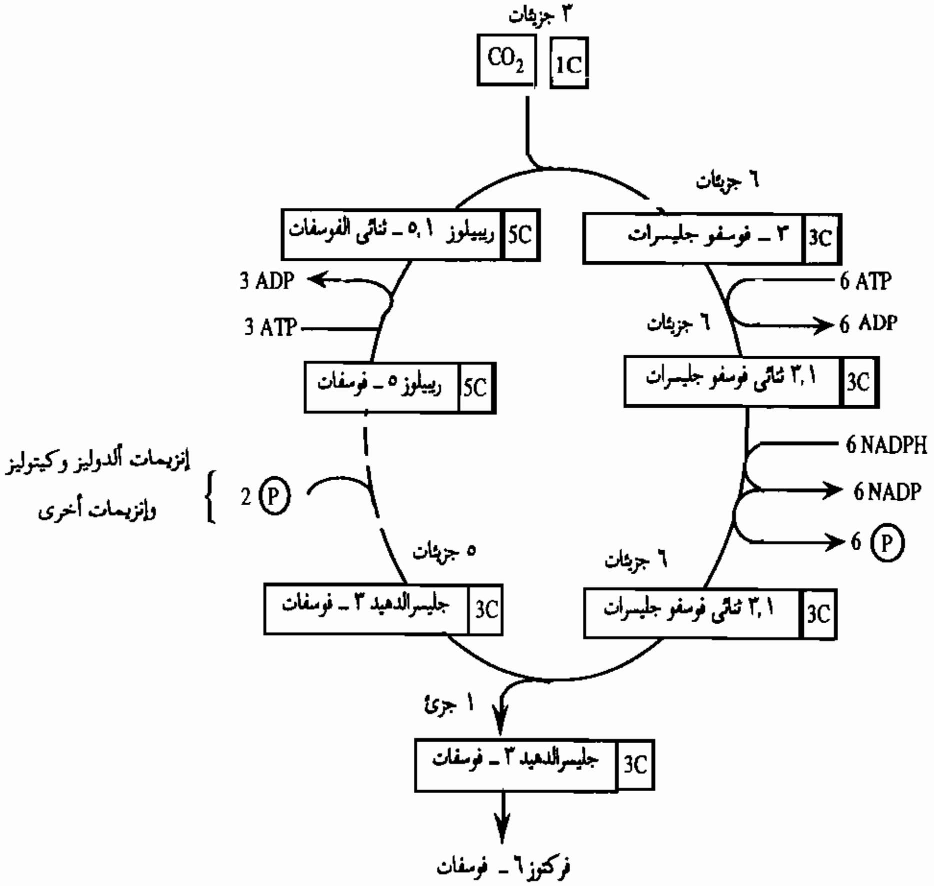
أربعة إنزيمات أخرى تكون ضرورية لتفاعلات الظلام فى البناء الضوئى، أحدهما إنزيم phosphatase يحلل سيدوهبتيلوز ١, ٧ ــ ثنائى الفوسفات إلى سيدوهبتيلوز ٧ ــ فوسفات، والثانى phosphopantose epimerase يحول زيليوز ٥ ــ فوسفات إلى ريبيلوز ٥ ــ فوسفات والانزيم الثالث phosphopentose isomerase يحول ريبوز ٥ ــ فوسفات إلى ريبيلوز ٥ ــ فوسفات. ومجموع التفاعلات السابقة هو:

$$\text{Fructose 6-phosphate + 2 glyceraldehpde 3-phosphate + dihyroxyaceton phosphate} \longrightarrow \text{3 ribulose 5-phosphate}$$

الإنزيم الرابع والأخير هو phosphoribulose kinase يحفز فسفرة ريبيلوز ٥ ــ فوسفات وتوليد ريبيلوز ١ ، ٥ ــ ثنائى الفوسفات ليستقبل CO_2 .

Ribulose 5-phosphate + ATP ⟶ ribulose 1,5 - diphosphate + ADP + H+

هذه السلسلة من التفاعلات يطلق عليها دورة كالفن Calvin cycle (شكل ١٧ ـ ١٤).



شكل ١٧ ـ ١٤

دورة كالفن Calvin Cycle

ثلاثة جزئيات ATP وجزئين NADPH تستخدم فى تحويل CO_2 إلى مستوى السكريات السداسية

يمكن كتابه المعادلة الكلية لدورة كالفن بالصورة التالية:

$$6\ \text{Ribulose 1,5 diphosphate} + 6\ CO_2 + 18\ ATP + 12\ H_2O + 12\ NADPH + 12\ H^+ \longrightarrow 6\ \text{Ribulose 1,5 diphosphate} + \text{glucose} + 18\ P_i + 18\ ADP + 12\ NADP^+$$

ولقد كتب ريبيلوز ١ ,٥ ـ ثنائى الفوسفات على جانبى المعادلة وذلك لتوضيح أهميته فى استقبال ثانى أكسيد الكربون وإعادة توليده فى نهاية الدورة، وعلى ذلك فإن بإزالة ريبيلوز ثنائى الفوسفات من جانبى المعادلة، فإن التفاعل الكلى يختزل إلى الصورة التالية:

$$6\ CO_2 + 18\ ATP + 12\ H_2O + 12\ NADPH + 12\ H^+ \longrightarrow C_6H_{12}O_6 + 18\ P_i + 18\ ADP + 12\ NADP^+$$

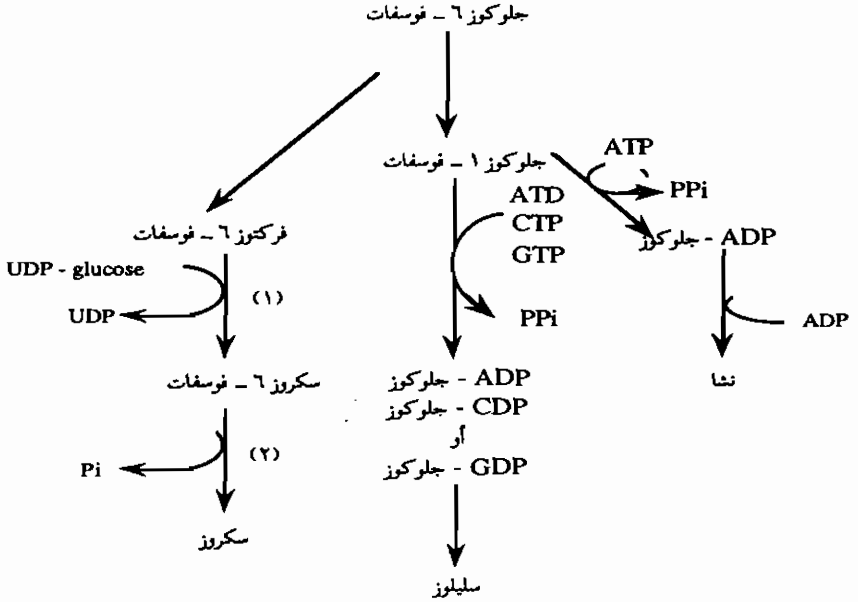
وتشير المعادلة أن بناء جزئ جلوكوز من ستة جزئيات ثانى أكسيد الكربون يستهلك ١٨ جزئ ATP و ١٢ جزئ NADPH التى يعاد توليدها فى تفاعلات الضوء للبناء الضوئى. وهذا يعنى أيضا أن تحول جزئ واحد ثانى أكسيد الكربون إلى مستوى السكريات السداسية يحتاج إلى ثلاثة جزئيات ATP وجزئيين NADPH.

الجلوكوز هو المادة الأولية للمواد الكربوهيدراتية فى النبات

جلوكوز ٦ ـ فوسفات الذى يتكون من البناء الضوئى يمثل المادة الأولية التى ينى منها ثلاثة مواد كربوهيدراتية خاصة بالنباتات وهى السكروز والنشا والسليلوز والتى لا تُصنّع بواسطة الحيوانات.

يتكون السكروز فى خطوتين، تشمل الخطوة الأولى نقل وحدة جلوكوز من اليوريدين ثنائى الفوسفات ـ جلوكوز UDP - glucose إلى فركتوز ٦ ـ فوسفات وتكوين سكروز ٦ ـ فوسفات الذى يتحلل فى الخطوة الثانية إلى سكروز وفوسفات

بواسطة إنزيم Phosphatase (شكل ١٧ ـ ١٥). يُمثِّل السكروز أهم عناصر نقل الطاقة والكربون خلال النبات.



شكل ١٧ ـ ١٥

البناء الحيوى للكربوهيدرات النباتية الأساسية.

السليلوز وهو عديد السكر البنائى فى معظم النباتات يُبنى أيضا من الجلوكوز. والمادة الأولية المباشرة لوحدات الجلوكوز فى السليلوز هى أدينوزين ثنائى الفوسفات ـ جلوكوز (ADP - glucose) أو سايتوزين ثنائى الفوسفات ـ جلوكوز (CDP - glucose) أوجوانوزين ثنائى الفوسفات ـ جلوكوز (GDP - glucose).

النشا التى تحتوى على الارتباط α (1 ← 4) فى السلسلة الرئيسية والرابطة α (1 ← 6) عند نقط التفرع (صفحة ١٠٢) يتكون أيضا بطريقة مماثلة من أدينوزين ثنائى الفوسفات ـ جلوكوز.

تنظيم دورة كالفن

يشترك عدد من ميكانيكيات التحكم المختلفة فى تشغيل دورة كالفن فقط عندما يتوفر

ATP و NADPH من تفاعل الضوء فى البناء الضوئى. الخطوة المحددة لمعدّل الدورة هى تثبيت ثانى أكسيد الكربون فى ريبيلوز ١, ٥ ـ ثنائى الفوسفات لتكوين جزئيين من ٣ ـ فوسفو جليسرات، فيزداد نشاط إنزيم ribulose 1,5 diphosphate carboxylase عند تعرض الكلوروبلاست للضوء بثلاثة طرق:

١ ـ يزداد نشاط الإنزيم بزيادة الرقم الهيدوجينى. فعند تعرض الكلوروبلاست للضوء ينتقل أيون الهيدروجين (H^+) من الاستروما إلى المنطقة بين أغشية الثايلاكويد ويزداد بذلك الرقم الهيدروجينى فى الاستروما الذى ينشط الأنزيم.

٢ ـ NADPH المتكون من النظام الضوئى (١) فى تفاعل الضوء يعتبر مُنشّط غير وضعى للإنزيم.

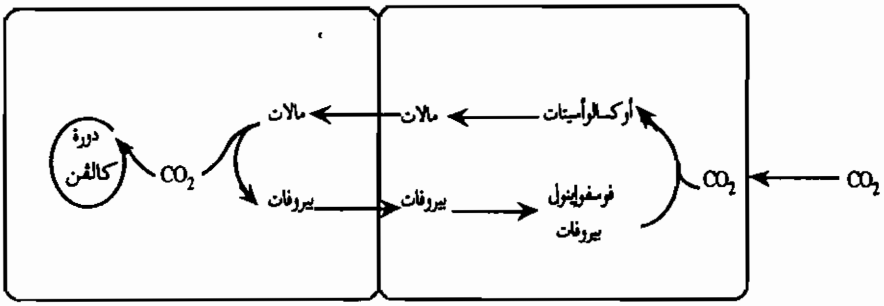
٣ ـ يُنشّط الإنزيم بواسطة أيون المغنسيوم (Mg^{2+}) الذى يدخل الاستروما بخروج أيون اليهدروجين منها عند تعرض الكلوروبلاست للضوء.

نباتات المنطقة الاستوائية تستخدم مسار من المركبات رباعية الكربون (C4) الذى يُعجّل البناء الضوئى بتركيز ثانى أكسيد الكربون

تحتوى النباتات الاستوائية مثل قصب السكر والأذرة والأذرة السُّكرية على مسار إضافى يقوم بنقل ثانى أكسيد الكربون من الهواء إلى مواضع دورة كالفن فى خلايا البناء الضوئى. والمعلومات الأولى عن هذا المسار جاءت من الدراسات التى قام بها كل من هاتش HATCH وسلاك Slack عام ١٩٦٦ التى أوضحت ان النشاط الاشعاعى الناتج من استخدام $^{14}CO_2$ يظهر أولا فى المالات والأسبارتات (مركبات رباعية الكربون) وليس فى ٣ ـ فوسفوجليسرات. وترجع أهمية هذا المسار فى أن المركبات رباعية الكربون تحمل ثانى أكسيد الكربون من خلايا النسيج الأوسط mesphyll التى تكون على اتصال مباشر مع الهواء إلى خلايا الحزم الغمدية bundle - sheath وهى الموضع الرئيسى للبناء الضوئى. فنجد أن إزالة مجموعة الكربوكسيل من المركبات رباعية الكربون يحافظ على تركيز مرتفع من ثانى أكسيد الكربون عند موضع دورة كالفن. والمركب

الناتج من إزالة ثانى أكسيد الكربون يعود إلى خلايا النسيج الأوسط ليرتبط مرة أخرى مع ثانى أكسيد الكربون.

يبدأ مسار المركبات رباعية الكربون (مسار C_4) (شكل ١٧ ـ ١٦) فى خلايا النسيج الأوسط بتكثيف ثانى أكسيد الكربون مع فوسفوإينول بيروفات لتكوين أوكسالوأسيتات،



شكل ١٧ ـ ١٦

مخطط بيانى لمسار C4 فى نباتات المناطق الاستوائية

يحفز هذا التفاعل إنزيم phosphoenolpyruvate carboxylase. وفى بعض أنواع النباتات يتحول الأوكسالو أسيتات إلى المالات بواسطة إنزيم $NADP^+$ - linked malate dehydrogenase. ثم تنتقل المالات إلى خلايا الحزم الغمدية حيث يزال منها مجموعة الكربوكسيل فى الكلوربلاست بواسطة إنزيم $NADP^+$ - liked malate. ويدخل ثانى أكسيد الكربون المتحرر دورة كالفن بتكثيفه مع ريبيلوز ١،٥ ـ ثنائى الفوسفات، والبيروفات الناتجة من إزالة مجموتة الكروبوكسيل من المالات تعود إلى خلايا النسيج الأوسط. وأخيرا يتكون فوسفوإينول بيروفات من البيروفات و ATP والفوسفات، وهذا التفاعل الذى يحفز بإنزيم Pyruvate P_i - dikinase يدفع إلى الأمام بواسطة تحلل البيروفوسفات. ويمكن إذن التعبير عن التفاعل الإجمالى لمسار C_4 بالمعادلة التالية:

CO_2 (فى خلايا النسيج الأوسط) + ATP + H_2O ⟶

CO_2 (فى خلايا الحزم الغمديه) + AMP + 2 P_i

وبذلك تستهلك رابطتين فوسفات غنية بالطاقة فى نقل ثانى أكسيد الكربون إلى كلوروبلاست خلايا الحزم الغمدية.

عند تشغيل مسار C_4 ودورة كالفن معا، فإنه يمكن التعبير عن تفاعل تثبيت ثانى أكسيد الكربون بالمعادلة التالية:

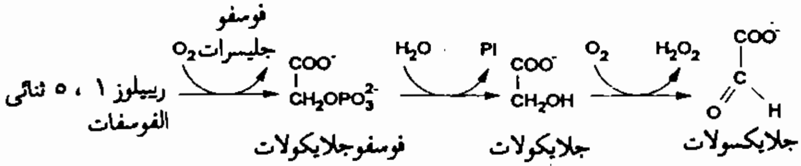
$$6\,CO_2 + 30\,ATP + 12\,NADPH + 12\,H_2O \longrightarrow$$

$$C_6H_{12}O_6 + 30\,ADP + 30\,P_i + 12\,NADP^+ + 12H^+$$

لاحظ استهلاك ٣٠ جزئ ATP فى تكوين جزئ سكر سداسى الكربون عند استخدام مسار C_4 فى نقل ثانى أكسيد الكربون إلى موضع دورة كالفن، بالمقارنة بـ ١٨ جزيئاً ATP لكل جزئ سكر سداسى الكربون فى غياب مسار C_4.

التنفس الضوئى يقيد كفاءة نباتات دورة كالفن (نباتات C_3)

تقوم خلايا الأوراق الخضراء فى كل من نباتات C_3 و C_4 أثناء الليل بعملية التنفس والفسفرة فى الميتوكوندريا باستخدام المركبات العضوية التى تتولد فى البناء الضوئى أثناء فترة النهار. إلا أن نباتات C_3 تستهلك O_2 أثناء النهار بواسطة عملية يطلق علها التنفس الضوئى Photorespiration التى تختلف عن التنفس فى الميتوكوندريا. وتعتبر الجلايكولات glycolate هى مادة التفاعل الأساسية فى التنفس الضوئى التى تتكون من التفكك الأكسجينى Oxygenation لـ ريبيلوز ١ ، ٥ ـ ثنائى الفوسفات (شكل ١٧ ـ ١٧). يحفز هذا التفاعل إنزيم ribulose 1,5 - diphosphate carboxylase الذى يعمل كإنزيم تفكك أكسجينى بالإضافة إلى عمله كإنزيم كربكسلة carboxylation، ومن الثابت أن تفاعل التفكك الأكسجينى يتنافس مع تفاعل الكربكسلة حيث يستخدمان نفس المركز النشط للإنزيم. والفوسفو جلايكولات التى تتكون من هذا التفاعل تتميأ إلى الجلايكولات بواسطة إنزيم فوسفاتيز phosphatase متخصص. الأيض التالى للجلايكولات يتم فى البيروكسى سوم peroxisome (تدعى أيضا بالأجسام الدقيقة microbodies). فتتأكسد الجلايكولات إلى الجلايكسولات glyoxylate بواسطة إنزيم glycolate oxidase، و H_2O_2 الناتج من هذا التفاعل يتفكك إلى H_2O



شكل ١٧ ـ ١٧

تكوين وتفكك الجلايكولات.

و $^1/_2O_2$. ونقل مجموعة الأمين إلى الجلايكسولات يؤدى إلى تكوين الحمض الأمينى جليسن ويتحول جزيئان من الجليسين فى الميتوكوندريا إلى السيرين مع انفراد جزئ CO_2 و NH_3. ثم تزال مجموعه الأمينو من السيرين بتفاعل نقل مجموعة الأمينو ليتحول إلى هيدروكسى بيروفات. وهذا المركب الاخير يختزل إلى حمض الجليسريك glyceric acid الذى يفسفر بواسطة إنزيم glycerate kinase ليتحوّل إلى ٣ ــ فوسفو جليسرات. والمعادلة الاجماليه لهذه الدورة تكون بالصورة التالية

$$2\ \text{Ribulose 1,5 - diphosphate} + 3\ O_2 + 3\ H_2O \longrightarrow$$

$$3,\ 3\text{- phosphoglycerate} + CO_2 + P_i$$

ومن الواضح أن التنفس الضوئى يعتبر عمليه مبددة للطاقة، حيث يتحول الكربون العضوى إلى ثانى أكسيد الكربون بدون انتاج ATP و NADH أو أى استفادة أخرى. وعادة ما تفقد النباتات التى لا تحتوى على مسار C_3 ما بين ٢٥ ٪ إلى ٥٠ ٪ من الكربون المثبت بواسطة البناء الضوئى بواسطة التنفس الضوئى. بالمقارنة فإن نباتات المناطق الإستوائية التى تحتوى على مسار C_4 يتم فيها التنفس الضوئى بمعدل صغير نتيجة لتثبيط تفاعل التفكك الأكسجينى لإنزيم ريبيلوز ١ ,٥ ــ ثنائى الفوسفات بواسطة التركيز المرتفع من ثانى أكسيد الكربون فى الحزم الغمدية. ويزداد نشاط التفكك الأكسجينى لانزيم ribulose 1,5 - diphosphate carboxylase عن نشاط الكربكسلة لنفس الانزيم بارتفاع درجة الحرارة، وعلى ذلك فإن مسار C_4 يعتبر مهماً بصورة خاصة لخفض التنفس الضوئى على درجات الحرارة المرتفعة.

غشاء الكلوروبلاست الداخلى يحتوى على بروتينات خاصة تعمل على تبادل الأيضات مع السيتوسول

أوضحت الدراسات التى أجريت على غشاء الكلوروبلاست الداخلى احتوائه على أنظمة نقل بروتينيه متخصصة تحفز تبادل الأيضات بين الاستروما والسيتوسول. فالجزء الأكبر من جليسرالدهيد ٣ ـ فوسفات التى تنتج من تثبيت ثانى أكسيد الكربون فى الكلوروبلاست ينقل إلى السيتوسول بتبادله مع الفوسفات بنظام التبادل المضاد antiport system.

وجليسرالدهيد ٣ ـ فوسفات عادة يمد السيتوسول بمصدر للكربوهيدرات التى تمثل للخلية نقطة البداية لعدد كبير من المركبات الأخرى. بالإضافة إلى ذلك فإن جليسرالدهيد ٣ ـ فوسفات يمكن أن يتحول ثانية إلى ٣ ـ فوسفوجليسرات فى السيتوسول بتفاعل يؤدى إلى توليد جزئ ATP وجزئ NADPH اللازمة لعمليات الأيض الخلوية الأخرى.

الكلوروبلاست تقوم أيضا بعمليات بناء حيوى أخرى

بالإضافة إلى البناء الضوئى فإن الكلوروبلاست تقوم أيضا بعمليات بناء عديدة ذات أهمية لخلية النبات، مثال ذلك قيام الكلوروبلاست ببناء كل الأحماض الدهنية الخلوية تحت حفز الإنزيمات التى توجد فى أستروما الكلوروبلاست. بالإضافة إلى ذلك فإن القوة المختزلة الناتجة من تفاعل الضوء تستخدم فى إختزال النتريت (NO_2^-) إلى الأمونيا (NH_3^+) فى الكلوروبلاست، وهذه الأمونيا تمد النباتات بالنتروجين اللازم لبناء الأحماض الأمينية والنيوكليوتيدات. وبذلك تمتد الأهمية الأيضية للكلوروبلاست إلى أبعد من دورها الفريد فى عملية البناء الضوئى، وهذا يعكس الجزء الكبير الذى تشغله هذه الجسميات من حجم السيتوبلازم.

المراجع

Arnon, D. I.: Photosynthesis 1950 - 75: Changing Concepts and Prespectives. In Trebst, A., and Avron, M., (eds.) Encyclopedia of Plant physiology, Vol. 5, Springer - Verlag, (1977).

Avron, M.: Energy Transduction in chloroplasts. Ann. Rev. Biochm. 46: 143 - 155 (1977).

Bassham, J. A.: The Path of Carbon in Photosynthesis, "Sci. Am., 206: 88 - 100. June (1962).

Blankenship, R. E., and W. W. Parson: The Photochemical Electron Transfer Reactions of Photosynthetic bacteria and Plants. "Ann. Rev. biochem., 44: 635 - 553 (1978).

Bjorkman, O., and J. Berry: "High - Efficiency Photosynthesis," Sci. Am., 229: 80 - 93, october (1973).

Bonner, J., and J. E. varner, (eds.): Plant Biochemistry (3rd ed.). Academic Press, (1976).

Clayton, R. K.: Photosynthesis: Physical Mechanisms and Chemical Patterns, Cambridge University Press, Cambridge, (1980).

Govindjee (ed.): Photosynthesis: Energy Conversion by Plants and Bacteria, Academic Press, New York, (1982).

Govindjee and R. Govinbjee: The Primary Events in Photosynthesis, Sci. Am., 231: 8 - 82, December (1974).

Gregory, R. P. F.: The Biochemistry of Photosynthesis, 2nd ed., Wiley, New York, (1977).

Holliwell, B.: The Chloroplast at Work: A Review of Modern Development In Our Understanding of Chloroplast Metabolism, Preg. Biophys. Mol. Biol., 33: 1 - 54 (1978).

Hinkle, P. c., and R. E. Mecarty: "How Cells make ATP," Sci. Am., 238: 104 - 123 (1978).

Jensen, R. G., and T. Bohr: Ribulose 1,5 - biphosphate Coboxylase - oxygenase. Ann. Rev. Plant Phyiol. 28: 379 - 400 (1977).

Junge, W.: Membrane Potential of Photosynthesis. Ann. Rev. Plant Physiol., 28: 503 - 536 (1977).

Kelly, G. T., E. Latzko, and M. Gibbs: Regulatory Aspects of Photosynthetic Carbon Metabolism, Ann. Rev. Plant Physiol. 27: 181 - 205 (1976).

Lehninger, A. L.: Principles of Biochemistry, Worth, New York, (1982).

Lorimer, G. H.: The Carboxylation and Oxygenation of Ribulose 1,5 - biphosphate: The Primary Events of Photosynthesis and Photorepiration. Ann Rev. Plant Physiol., 32: 349 (1981).

Metzler, A.: biochemistry: The Chemical Reactions Of Living Cells, Acadmic Press, New York, (1977).

Miller, K. R.: "The Photosynthetic Membrane,: Sci. Am., 241: 102 - 113, October (1979).

Strayer, L.: Biochemistry, 2nd ed., Freeman, San Francisco, (1981).

Stumpf, P. K., and E. E. Conn (eds.): The biochemistry of Plants, Vol. 8, Academic Press, New York, (1981).

Zubay, G. (Coord. authoe): Biochemistry, Addison - Wesley, Reading, Mass., (1983).

تمارين

١ ـ أجب عن الجمل التالية بصح أو خطأ. وإذا كانت خطأ وضح لماذا

(أ) يرجع اللون الأخضر للنباتات إلى الكوروفيل الذى يمتص ويستخدم الضوء الأخضر بكفاءة.

(ب) فى معظم الكائنات ذات التغذية الضوئية Phototrophic orgamisms يكون ثانى أكسيد الكربون هو المستقبل النهائى للإلكترونات.

(جـ) كل الكائنات ذات التغذية الضوئية المُطلقة للأكسجين تحتوى على النظام الضوئى (١) والنظام الضوئى (٢) بينما الكائنات ذات التغذية الضوئية الأخرى تحتوى فقط على النظام الضوئى (٢).

(د) كل كائنات البناء الضوئى تقوم بعملية البناء الضوئى فى عضيات organelle خاصة هى الكلوروبلاست.

(هـ) فى التفاعل الإجمالى للبناء الضوئى فإن الأكسجين من H_2O يُدمج فى الجلوكوز.

(و) فى السريان غير الدائرى للإلكترونات فى النباتات فإن الإلكترونات المشتقة من O_2 تستخدم فى النهاية فى اختزال $NADP^+$ إلى NADPH.

٢ ـ (أ) على أفتراض أن ΔG لتكوين ATP من ADP و P_i تحت الظروف الخلوية تساوى + ١٠ كيلو سعر/ مول. احسب نظريا أقصى عدد من جزئيات ATP الذى يمكن أن تتكون بامتصاص كوانتم من الضوء البنفسجى (٤٢٠ نانوميتر)، الضوء الأخضر (٥٢٠ نانوميتر) والضوء الأحمر (٦٥٠ نانوميتر).

(ب) ما هى كفاءة تحويل طاقة الضوء إلى طاقة كيميائية عند كل من هذه الأطوال الموجية مفترضا فسفرة ضوئية دائرية ونسبة $ATP/2e^-$ تساوى واحد.

٣ ـ عندما يمتص ضوء طوله الموجى ٧٠٠ نانوميتر بواسطة النظام الضوئى (١) تحت الظروف القياسية فما هو الجزء من طاقته الكلية التى تحفظ فى صورة طاقة حرة للإلكترونات القابلة للنقل.

٤ ـ نسبة $ATP/2e^-$ الحقيقية لسريان الإلكترونات غير الدائرى فى الكائنات الأرضية مميزة النوى غير مؤكدة. احسب النسبة $ATP/2e^-$ العظمى لسريان الإلكترونات من النظام الضوئى (٢) إلى النظام الضوئى (١). افترض أن ΔG لتكوين ATP تساوى + ١٠ كيلو سعر/ مول تحت الظروف الخلوية. افترض أيضا أن $\Delta E`_0 = \Delta E`$.

٥ ـ أحسب $\Delta E`_0$ و $\Delta E^{o\frown}$ لاختزال ال $NADP^+$ بواسطة FRS.

٦ ـ يعتبر سيدوهبتيلوز ١,٧ ـ ثنائى الفوسفات مركب وسيط فى دورة كالفن ولكنه ليس كذلك فى مسار فوسفات البنتوز. ما هو الأساس الإنزيمى لهذه الاختلاف.

٧ ـ عند تعريض معلق من الطحلب الأخضر إلى الضوء فى غياب ثانى أكسيد الكربون ثم حضن مباشرة مع $^{14}CO_2$ فى الظلام فإن $^{14}CO_2$ يتحول إلى جلوكوز لفترة صغيرة. ما هى أهمية هذه المشاهدة بالنسبة لطورى البناء الضوئى. لماذا يقف تحول $^{14}CO_2$ إلى جلوكوز بعد فترة صغيرة.

٨ ـ معدّل البناء الضوئى (مقاسا على أساس كمية O_2 الناتجة) يكون أكبر عند تشعيع النباتات بالضوء ذو الطول الموجى ٦٨٠ نانوميتر عن الضوء ذو الطول الموجى ٧٠٠ نانوميتر. مع ذلك فإن تشعيع النباتات بكلا الطولين الموجيين معا يعطى معدّل بناء ضوئى أعلى عن استخدام أى من الطوليين الموجيين بمفرده. فسر ذلك.

٩ ـ عندما يمتص النظام الضوئى (١) الضوء الأحمر (٧٠٠ نانوميتر) فإن جهد الاختزال لـ P700 يتغير من +٤, الى ـ ٦, فولت. ما هو الجزء من الضوء الممتص الذى يحفظ فى صورة قوة مختزلة.

١٠ ـ مركب داى كلوروفينايل داى ميثايل يوريا (DCMU) وهو أحد مبيدات الحشائش يتداخل مع الفسفرة الضوئية وتوليد O_2 فى غياب مستقبل إلكترونى اصطناعى مع ذلك فإنه لا يعوق تفاعل هيل Hill reaction. اقترح موضع التأثير التثبيطى لـ DCMU.

١١ ـ قيمه Km لـ CO_2 مع إنزيم ribulose 1,5 - diphosphate Corboxylase تنخفض بدرجة ملموسة عند ارتفاع pH الوسط. ما هو تأثير هذا الانخفاض على معدّل تثبيت CO_2 فى تفاعل إدخال مجموعة الكربوكسيل فى ريبيلوز ثنائى الفوسفات؟ كيف يمكن لهذه الخاصية أن تستخدم فى تنظيم البناء الضوئى أثناء تعرض النبات للضوء؟ ما هو الدور الذى تقوم به عملية التنظيم هذه فى النبات أثناء ساعات الظلام.

١٢ ـ إذا عرض نبات الذرة للضوء فى وجود $^{14}CO_2$ فإنه بعد ثانية واحدة يكون أكثر من ٩٠٪ من النشاط الإشعاعى المندمجة فى الأوراق موجوده فى ذرة الكربون الرابعة (C - 4) فى المالات، الأسبارتات والأوكسالوأسيتات. فقط بعد ٩٠ ثانية يظهر ^{14}C فى ذرة الكربون الأولى فى ٣ ـ فوسفوجليسرات. فسر ذلك.

ملحق (أ)

الثوابت الفيزيائية وتحويل الوحدات

الثوابت الفيزيائية

الثابت الفيزيائى	الرمز	القيمه
وحدة الكتلة الذرية (دالتون)	amu	1.661×10^{-24} g
عدد أفوجادرو	N	6.022×10^{23} mol^{-1}
ثابت بولتزمان	K	1.381×10^{-23} J deg^{-1}
		3.298×10^{-24} cal deg^{-1}
الكترون فولت	eV	1.602×10^{-19} J
		3.828×10^{-20} cal
ثابت فاراداى	F	9.649×10^{4} C mol^{-1}
		2.306×10^{4} cal $volt^{-1}$ eq^{-1}
كورى	Ci	3.70×10^{10} disintegrations sec^{-1}
ثابت الغاز	R	8.314 J mol^{-1} deg^{-1}
		1.987 cal mol^{-1} deg^{-1}
ثابت بلابك	h	6.626×10^{-34} J sec
		1.584×10^{-34} cal sec
سرعة الضوء فى الفراغ	c	2.998×10^{10} cm sec^{-1}

الاختصارات: C، كولومب ; cal، سعر ; Cm، سنتيمتر ; deg، درجة كالفن ; J، جول ; mol، مول ; Sec، ثانيه

الثوابت الرياضية

$\pi =$	3.14159
$e =$	2.71828
$\log_e x =$	$2.303 \log_{10} x$

عوامل التحويل

الكمية الفيزيائية	المكافئ
الطول	$1\ cm = 10^{-2}\ m = 10\ mm = 10^4\ \mu m = 10^7\ nm$ $1\ cm = 10^8\ {}^\circ A = 0.3937\ inch$
الكتلة	$1\ g = 10^{-3}\ kg = 10^3\ mg = 10^6\ \mu g$ $1\ g = 3.527 \times 10^{-2}$ ounce (avoirdupoir)
الحجم	$1\ cm^3 = 10^{-6}\ m^3 = 10^3\ mm^3$ $1\ ml = 1\ cm^3 = 10^{-3}\ l = 10^3\ \mu l$ $1\ cm^3 = 6.1 \times 10^{-2}\ in^3 = 3,53 \times 10^{-5}\ ft^3$
الحرارة	$K = {}^\circ C + 273,15$ ${}^\circ C = 5/9\ ({}^\circ F - 32)$
الطاقة	$1\ J = 10^3\ erg = 0,239\ cal = 1\ watt\ sec$
الضغط	$1\ torr = 1\ mm\ Hg\ (0\ {}^\circ C)$ $= 1.333 \times 10^2\ newton/m^2$ $= 1.333 \times 10^2\ pascal$ $= 1.316 \times 10^{-3}\ atmospheres$

الاختصارات: m ، متر؛ mm ، ميللى متر؛ µm ، ميكرومتر؛ g ، جرام؛ k ، كالفن، °C ؛ ومئوى؛ erg ، ارج؛ Hg ، زئبق

بوادئ المضاعفات والكسور القياسية

العامل	الرمز	البادئة
10^3	k	Kilo
10^2	h	hecto
10^1	da	deca
10^{-1}	d	deci
10^{-2}	c	centi
10^{-3}	m	milli
10^{-6}	µ	micro
10^{-9}	n	nano
10^{-12}	p	pico

ملحق (ب)

الاعداد الذريه وأوزان العناصر

العنصر	الرمز	العدد الذرى	الوزن الذرى
Actinium	Ac	89	227.03
Aluminum	Al	13	26.98
Americium	Am	95	243.06
Antimony	Sb	51	121.75
Argon	Ar	18	39.95
Arsenic	As	33	74.92
Astatine	At	85	210.99
Barium	Ba	56	137.34
Barkelium	Bk	97	247.07
Beryllium	Be	4	9.01
Bismuth	Bi	83	208.98
Boron	B	5	10.81
Bromine	Br	35	79.90
Cadmium	Cd	48	112.40
Calcium	Ca	20	40.08
Californium	Cf	98	249.07
Carbon	C	6	12.01
Cerium	Ce	58	140.12
Cesium	Cs	55	132.91
Chlorine	Cl	17	35.45
Chromium	Cr	24	52.00
Cobalt	Co	27	58.93
Copper	Cu	29	63.55
Curium	Cm	96	245.07
Dysprosium	Dy	66	162.50
Einsteinium	Es	99	254.09
Erbium	Er	68	167.26
Europium	Eu	63	151.96
Fermium	Fm	100	252.08
Fluorine	F	9	18.99
Francium	Fr	87	223.02
Gadolinium	Gd	64	157.25
Gallium	Ga	31	69.72
Garmanium	Ge	32	72.59
Gold	Au	79	196.97
Hafnium	Hf	72	178.49
Helium	He	2	4.00
Holmium	Ho	67	164.93
Hydrogen	H	1	1.01
Indium	In	49	114.82
Iodine	I	53	126.90
Iridium	Ir	77	192.22
Iron	Fe	26	55.85
Khurchatovium	Kh	104	260
Krypton	Kr	36	83.80
Lanthanum	La	57	138.91
Lawrencium	Lr	103	256
Lead	Pb	82	207.20
Lithium	Li	3	6.94
Lutetium	Lu	71	174.97
Magnesium	Mg	12	24.31
Manganese	Mn	25	54.94

العنصر	الرمز	العدد الذرى	الوزن الذرى
Mendelevium	Md	101	255.09
Mercury	Hg	80	200.59
Molybdenum	Mo	42	95.94
Neodymium	Nd	60	144.24
Neon	Ne	10	20.18
Neptunium	Np	93	237.05
Nickel	Ni	28	58.71
Niobium	Nb	41	92.91
Nitrogen	N	7	14.01
Nobelium	No	102	255
Osmium	Os	76	190.20
Oxygen	O	8	16.00
Palladium	Pd	46	108.40
Phosphorus	P	15	30.97
Platinum	Pt	78	195.09
Plutonium	Pu	94	242.06
Polonium	Po	84	208.98
Potassium	K	19	39.10
Praseodymium	Pr	59	140.91
Promethium	Pm	61	145
Protactinium	Pa	91	231.04
Radium	Ra	88	226.03
Radon	Rn	86	222.02
Rhenium	Re	75	186.20
Rhodium	Rh	45	102.91
Rubidium	Rb	37	85.47
Ruthenium	Ru	44	101.07
Samarium	Sm	62	150.40
Scandium	Sc	21	44.96
Selenium	Se	34	78.96
Silicon	Si	14	28.09
Silver	Ag	47	107.87
Sodium	Na	11	22.99
Strontium	Sr	38	87.62
Sulfur	S	16	32.06
Tantalum	Ta	73	180.95
Technetium	Tc	43	98.91
Tellurium	Te	52	127.60
Terbium	Tb	65	158.93
Thallium	Tl	81	204.37
Thorium	Th	90	232.04
Thulium	Tm	69	168.93
Tin	Sn	50	118.69
Titanium	Ti	22	47.90
Tungsten	W	74	183.85
Uranium	U	92	238.03
Vandadium	V	23	50.94
Xenon	Xe	54	131.30
Ytterbium	Yb	70	173.04
Yttrium	Y	39	88.91
Zinc	Zn	30	65.37
Zirconium	Zr	40	91.22

ملحق (حـ)

قيم الـ `pK لبعض الأحماض

الحمض		pK (عند ٢٥ْ م)
حمض الأسيتيك		٤,٧٦
حمض أسيتواسيتيك		٣,٥٨
أيون الأمونيوم		٩,٢٥
حمض الاسلوربيك	pK'_1	٤,١٠
	pK'_2	١١,٧٩
حمض البنزويك		٤,٢٠
حمض n ـ بيوتريك		٤,٨١
حمض الكربونيك	pK'_1	٦,٣٥
	pK'_2	١٠,٣٣
حمض الستريك	pK'_1	٣,١٤
	pK'_2	٤,٧٧
	pK'_3	٦,٣٩
حمض الفورميك		٣,٧٥
جليسين	pK'_1	٢,٣٥
	pK'_2	٩,٧٨

تابع ملحق (حـ)

قيم الـ pK' لبعض الأحماض

الحمض		pK' (عند ٢٥ْ م)
حمض اللاكتيك		٣,٨٦
حمض الماليك	pK'_1	١,٨٣
	pK'_2	٦,٠٧
حمض الماليك	pK'_1	٣,٤٠
	pK'_2	٥,١١
فينول		٩,٨٩
حمض الفوسفوريك	pK'_1	٢,١٢
	pK'_2	٧,٢١
	pK'_3	١٢,٦٧
	pK'_4	,٨٥
حمض البيروفوسفوريك	pK'_1	١,٤٩
	pK'_2	٥,٧٧
		٨,٢٢
حمض السكنيك	pK'_1	٤,٢١
	pK'_2	٥,٦٤
الماء		١٤,٠

ملحق (د)

اطوال الروابط القياسيه

الرابطه	التركيب	الطول (Å)
C - H	R_2CH_2	1.07
	Aromatic	1.08
	RCH_3	1.10
C - C	Hydrocarbon	1.54
	Aromatic	1.40
C = C	Ethylene	1.33
C ≡ C	Acetylene	1.20
C - N	RNH_2	1.47
	O = C - N	1.34
C - O	Alcohol	1.43
	Ester	1.36
C = O	Aldehyde	1.22
	Amide	1.24
C - S	R_2S	1.82
N - H	Amide	0.99
O - H	Alcohol	0.97
O - O	O_2	1.21
P - O	Ester	1.56
S - H	Thiol	1.33
S - S	Disulfide	2.05

إجابة التمارين

فصل ١

١ ـ (أ) خطأ ـ العناصر الأربعة ـ الأكثر انتشاراً فى المادة غير الحية (القشرة الأرضية) هى بالترتيب الأكسجين (٤٧ ٪)، السليكون (٢٨ ٪)، الألومنيوم (٧,٩ ٪) والحديد (٤,٥ ٪).

(ب) صح

(حـ) صح

(د) خطأ ـ بلمرة الوحدات البنائية (المونومر) تشمل إزالة الماء وهى العملية التى تحتاج إلى طاقة. ونظرا لأن تفكك الروابط بين المونوميرات يكون إيجابيا من الناحية الحرارية فإن المبلمرات تكون غير ثابتة من الناحية الثوموديناميكية فى وجود الماء. مع ذلك فإن المبلمرات تكون ثابتة من الناحية الكيناتيكية (الحركية) نظراً لأن التفكك التلقائى له طاقة تنشيط عالية.

(س) صح

٢ ـ (أ) ٣٠

(ب) الأحماض الأمينية، النيوكليوتيدات، السكريات، الأحماض الدهنية والجليسرول.

(حـ) النيوكليوتيدات.

(د) الأحماض النووية.

٣ ـ (أ) التكرار، التنظيم، التخصص الوظيفى واستخلاص الطاقة من البيئة.

(ب) بتحرير حرارة من الخلايا باستمرار إلى الوسط المحيط.

(حـ) خفض طاقة التنشيط.

فصل ٢

١ ـ لرفع درجة الحرارة وبالتالى رفع الطاقة الحركية لجزيئات الماء، فإنه يجب تفكيك بعض الروابط الهيدروجينية بين جزيئات الماء. وعلى ذلك فإنه عند اعطاء حرارة للماء فإن جزء من هذه الحرارة يستخدم فى تفكيك الروابط الهيدروجينية بدلا من رفع درجة الحرارة.

٢ ـ (أ) (٤)، (ب) (٥)، (حـ) (١)، (د) (٣)، (هـ) (٢).

٣ ـ (أ) (٤) (ب) ١٠,٥٢.

٤ ـ (أ) $١,٨٦ \times ١٠^{-٣}$ (ب) $٧,٥٩ \times ١٠^{-١٢}$.

٥ ـ خفّف ٨,١٨ مل من حمض HCl المركز إلى ٥٠٠ مل بواسطة الماء

٦ ـ ٤,٢٣ × ١٠ـ٣٠ مول/ لتر (مولر).

٧ ـ pH = ٧,٢ والتركيز ١٦, مولر.

٨ ـ ٧٢٥, مل حمض أسيتيك ثلجى و ٩٩٣, جرام أسيتات الصوديوم.

فصل ٣

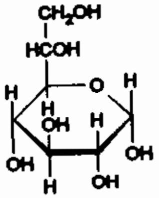
١ ـ تحول الصورة المفتوحة إلى الصورة الحلقية يؤدى إلى تكوين ذرة كربون كيرالية

إضافية فى الصورة الحلقية وهى ذرة الكربون الأنومارية التى يمكن أن توجد فى الهيئة α أو β. الصورة المفتوحة تحتوى على ٤ ذرات كربون كيرالية وبذلك يكون لها ٢^٤ = ١٦ متشكّل بينما الصورة الحلقية تحتوى على ٥ ذرات كربون كيرالية وبذلك يكون لها ٢^٥ = ٣٢ متشكل.

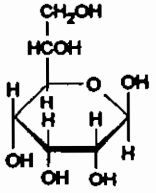
٢ ـ (أ) ٥.

(ب) ٦٤.

(حـ)



(د)



٣ ـ ٧٢٪ للصورة β و ٢٨٪ للصورة α.

٤ ـ السكروز ليس سكر مختزل.

٥ ـ يتألف السليلوز الطبيعى من وحدات D - جلوكوز التى ترتبط ببعضها بالروابط الجلايكوسيدية β (١ـ٤) ـ الإرتباط β يؤدى إلى تكوين سلاسل ممتدة والتى تتجمع عن طريق الروابط الهيدروجينية مكوّنة ألياف طويلة غير ذائبة صلدة. يتألف الجلايكوجين أيضا من وحدات D ـ جلوكوز التى ترتبط بالارتباط الجلايكوسيدى α (١ـ٤). الاترباط

α يُحدث إلتواء فى السلسلة ويمنعها من تكوين ألياف ولكن يؤدى إلى تكوين هيئة حلزونية تكون مناسبة لتكوين حبيبات كريه.

هذه الخواص الفيزيائية لهذين المركبين تكون مناسبة لوظائفهما البيولوجية. فالسليلوز يقوم بوظيفة بنائية فى جدر الخلايا النباتية حيث تتجمع ألياف السليلوز جانبيا مكوّنة ألياف غير ذائبة. الجلايكوجين من ناحية أخرى يستخدم كوقود مخزن فى الحيوانات.

فصل ٤

$$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$$

$$CH_2=CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$$

٢ ـ عدد الروابط المزدوجة المضاهية cis . فكل رابطة مزدوجة مضاهية تُحدث إنثناء فى السلسلة الهيدروكربونية فى الحمض الدهنى وبذلك لا تسمح للسلاسل الهيدروكربونية للأحماض الدهنية من تكوين شبكة بللورية.

٣ ـ يوجد ١٨ نوع تراى جليسريد ويمكن حسابها من العلاقة $\frac{n^{3} + n^2}{n}$ حيث n هى عدد الأحماض الدهنية المتاحة.

٤ ـ (أ) ملح الصوديوم لحمض البالمتيك وحمض الإستياريك بالإضافة إلى الجليسرول.

(ب) ملح الصوديوم لحمض البالمتيك وحمض الأولييك بالإضافة إلى جليسرول ٣ ـ فوسفوريل كولين.

٥ ـ تمنع فقد الماء.

٦ ـ المجموعات الكارهة للماء (أ) اثنين من الأحماض الدهنية، (ب) و (حـ) و (د) حمض دهنى والسلسلة الهيدروكربونية للإسفنجوزين.

المجموعات المحبة للماء (أ) فوسفوكولين، (ب) فوسفوكولين، (حـ) D ـ جالاكتوز، (د) عدة جزيئات من السكريات.

فصل ٥

١ ـ (أ) CATGTT، (ب) AGCTTG، (حـ) TGCGGCA

٢ ـ (أ) [T] + [C] = ٤٦,

(ب) [T] = ٣,، [C] = ٢٤, و [A] + [G] = ٤٦,

٣ ـ (أ) DNA بوليمر من دى أوكس ريبونيوكليوتيد [قاعدة (أدنين، جوانين، سيتوزين أو ثايمين) + دى أوكس ريبوز + حمض فوسفوريك]. RNA بوليمر من ريبونيوكليوتيد [قاعدة (أدنين، جوانين، سيتوزين أو يوراسيل) + ريبوز + حمض فوسفوريك].

(ب) DNA حلزون مزدوج، RNA سلاسل فردية غير مزدوجة فى معظم الحالات

(حـ) DNA يوجد أساساً فى النواة فى الخلايا مميزة النواه، كما توجد كمية صغيرة من DNA فى الميتوكوندريا والكلوروبلاست ـ فى الخلايا أولية النواة يوجد DNA فى هيئة حلزون مزدوج حلقى والذى يرتبط بالجانب الداخلى لغشاء البلازما.

RNA يبنى فى النواة وينتقل إلى السيتوبلازم.

(د) يوجد نوع واحد من DNA.

توجد ثلاثة أنواع من RNA هى mRNA و rRNA و tRNA.

(هـ) DNA ـ الجزئ الحامل للمعلومات الوراثية.

mRNA ـ نقل المعلومات الوراثية من النواة إلى السيتوبلازم، tRNA ـ حمل الأحماض الأمينية إلى الريبوسوم ـ و rRNA يوجد فى تركيب الريبوسوم.

٤ ـ الروابط الهيدروجينية بين أزواج القواعد ـ التداخل بين الإلكترونات II فى القواعد فى نفس السلسلة.

٥ ـ ارتفاع نسبة أزواج القواعد G = C يؤدى إلى ارتفاع نقطة الإنصهار Tm وذلك لوجود ثلاثة روابط هيدروجينية التى تحتاج إلى طاقة أكبر لتفككها بالمقارنة برابطتين هيدروجيتين فى أزواج القواعد A = T.

٦ ـ تتداخل جزيئات الماء مع الروابط الهيدروجينيه فى DNA المزدوج فتتكون روابط هيدروجينية بين الماء والقواعد بدلا من القواعد مع بعضها.

فصل ٦

١ ـ (أ) pI = pHm = ٥,٩٧ .

(ب) pI = ٢,٩٨ ، pHm = ٦,٨٤ .

(حـ) pI = ٩,٧٤ ، pHm = ٥,٥٧ .

٢ ـ ٤,٢٧ × ١٠⁻⁵

٣ ـ (أ) ٢٧ ، (ب) ٦ .

٤ ـ (أ) + ١ ، (ب) صفر ، (حـ) -٢ ، (د) pI= ٧,٢ .

٥ ـ التركيز المرتفع من الملح المضاف سوف يزيل ماء التأدرت من جزيئات البروتين، وبذلك يخفض درجة ذوبانه.

٦ ـ التنافر بين مجموعات الكربوكسيل ذوات الشحنة السالبة فى عديد حمض الجلوتاميك عند pH = ٧ يؤدى إلى نشر السلسلة الحلزونية. بنفس الطريقة فإن التنافر بين مجموعات الأمونيوم الموجبة فى عديد اللايسين عند pH = ٧ يؤدى إلى تحول الهيئة الحلزونية إلى الهيئة العشوائية.

٧ ـ نظرا لأن التدخلات الكارهة للماء تزداد فى القوة بارتفاع درجه الحراره، فإن بروتينات البكتريا المحبة للحرارة ربما تحتوى على نسبه مرتفعه من التداخلات الكارهة للماء التى تزيد استقرار البروتين وتضاد التغير الحادث بواسطة ارتفاع درجة الحرارة. ربما يوجد أيضا محتوى عالى من الروابط ثنائيه الكبريتيد.

٨ ـ (أ) الحمض الأمينى الثالث فى التتابع فى كل حلزون يقع داخل الحلزون الثلاثى، وتكون هذه الأحماض قريبة من بعضها بحيث لا يمكن استيعاب أكثر من ذرة هيدروجين داخل الحلزون.

(ب) الروابط الهيدروجينية بين هيدروجين مجموعة الأميد وأكسجين مجموعة الكربونيل.

٩ ـ (أ) حلزون ألفا ـ المجموعة R غير الحامله لشحنات تناسب تكوين الحلزون الفا (α).

(ب) لا يوجد تركيب منتظم ـ نتيجه لحدوث تفرع فى الأيسوليوسين عند ذرة الكربون β.

(حـ) لا يوجد تركيب منتظم ـ فعند pH = ٧ فإن المجموعات R للأرجنين تحمل شحنات موجبة التى تتنافر مع بعضها أكثر من التجاذب الذى يحدث بواسطة الروابط الهيدروجينية.

(د) تركيب منتظم ـ فالبرولين وهيدروكس برولين يكوّنا ما يطلق عليه حلزون البرولين الذى يختلف عن الحلزون الفا (α).

فصل ٧

١ ـ ١,٢٥ × ١٠$^{-٦}$

٢ ـ V= 4/5 Vmax , V= 6/7 Vmax , V= 9/10 Vmax , V= 10/11 Vmax.

٣ ـ باستخدام تركيز ابتدائى ١٠$^{-٦}$ مولر للمادة الخاضعة والذى يكون أقل بكثير من K_m فإن التفاعل سوف يكون رتبه أولى، وبذلك فإن السرعة تتناسب مباشرة مع تركيز الماده المتفاعله، وبذلك يمكن كتابة المعادلة التالية.

$$\log [S] = \frac{K}{2.3} t + \log [S]_o$$

أو

$$2.3 \log \frac{[So]}{[S]} = Kt$$

حيث $[S]_o$ التركيز الابتدائى للمادة المتفاعلة. و [S] تركيز المادة المتفاعل عند الزمن t.

وبافتراض أن $[S]_o$ = ١٠٠، [S] = ٩٨، نجد أن K ٠,٠٢٠٧ / دقيقة وبحساب [S] عند t = ٣ نجد أن

$$2,3 \log\frac{100}{[S]} = (0.0207)\ (3)$$

[S] = 94.4 = من التركيز الابتدائى.

$[S] = 9.44 \times 10^{-6}$ M أو ، $[S] = 0.944 \times 10^{-5}$ M

ناتج التفاعل بعد ٣ دقائق = ١٠٠٪ ـ ٩٤,٤٪ = ٥,٦ ٪ من ١٠^-٥ مولر. ناتج التفاعل يكون اذن = ٠,٠٥٦ × ١٠^-٥ مولر.

٤ ـ V = ٢ × ١٠^-٣ ميكرومول/ لتر. دقيقة.

٥ ـ Vmax = ١٤٠ ميكرومول/ لتر. دقيقة، K_m= ١ × ١٠^٥ مولر.

٦ ـ ٢ × ١٠^٧/ دقيقة.

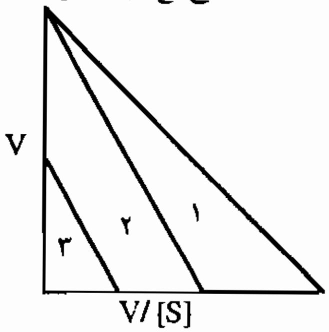
٧ ـ يمكن التفرقة بين المثبط التنافسى واللاتنافسى وذلك بتقدير سرعة التفاعل باستخدام تركيزات مختلفة في المادة الخاضعة والمثبط ومشاهدة التغير فى K_m و V_{max}. تغير K_m مع ثبات Vmax يشير إلى مثبط تنافس، تغير مع ثبات K_m يشير إلى مثبط لا تنافس.

٨ ـ (أ) فى غياب المثبط Vmax = ٤٧,٦ ميكرومول/ دقيقة و Km ١٠١ × ١٠^-٥ مولر، وفى وجود المثبط Vmax هى نفسها و Km = ٣,١ × ١٠^-٥ مولر.

(ب) تنافس.

٩ ـ (أ) V = Vmax - (V/[S]) Km.

(ب) الميـل = Km - ، التقاطع مع الإحداثى Y = Vmax ، التقاطع مع الإحداثى Vmax / Km = X.



(حـ) ١ ـ لا يوجد مثبط.

٢ ـ مثبط تنافسى.

٣ ـ مثبط لا تنافسى.

فصل ٨

١ ـ تشترك هذه المركبات فى احتوائها على أدينوزين أحادى الفوسفات.

٢ ـ المجموعة الفعّالة فى كل منهما هى مجموعة السلفهيدريل (ثيول) SH -.

٣ ـ

(أ) المرافق الإنزيمى ب ١٢

(ب) بايريدوكسال فوسفات.

(حـ) ثيامين بيروفوسفات.

(د) بايريدوكسال فوسفات.

(هـ) بايريدوكسال فوسفات.

(و) بيوتين.

فصل ٩

١ ـ ارتفاع الطاقة الحرة لتحلل ATP ـ سهولة تكوينه وتحلله ـ امكان استخدامه فى رفع التفاعلات السلبية بنقل مجموعة الفوسفاتية الطرفية لهذه المركبات.

٢ ـ

Keq	$\Delta G^{\circ\prime}$
$١٠^{-٣}$	٤,١
$١٠^{-٢}$	٢,٧
$١٠^{-١}$	١,٤
$١٠^{٠}$	صفر
$١٠^{١}$	١,٤ -
$١٠^{٢}$	٢,٧-
$١٠^{٣}$	٤,١-

٣ ـ (أ) Kéq = ٢,٢ × ١٠^٥.

(ب) لا. فإذا كان التفاعل عند الإتزان فإن (١) تركيز ATP يكون صغير جداً (٢) `ΔG لتحلل ATP تصبح صفر وبذلك لا تسمح لـ ATP بالقيام بعمل مفيد. فالإستفادة من ATP تعتمد على المحافظة على هذا التفاعل بعيداً عن الإتزان باستخدام طاقة الأيض الهدمى.

٤ ـ من المعادلة

$$\Delta G` = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[ADP]\,[Pi]}{ATP}$$

نظرا لأن تركيز ATP فى الخلايا أكبر بكثير من ADP فإن `ΔG تكون أكثر سالبية من `ΔG° (`ΔG =١٠ كيلو سعرا مول).

٥ ـ التفاعل (أ) و (حـ) إلى اليسار، تفاعل (ب) و (د) إلى اليمين

٦ ـ (أ) `ΔG = + ٧,٥ كيلو سعر/ مول، Kéq = ٣,١٦ × ١٠^-٦.

(ب) ٣,١٦ × ١٠^٤.

٧ (أ) ΔG° = 2,303 RT pK.

(ب) ـ ٦,٥٣ كيلو كالورى/ مول.

٨ ـ GDP = ٢ ميللى مولر، ATP = ٢ ميللى مولر، GTP = ٢ ميللى مولر و ADP = ٢ ميللى مولر.

٩ ـ (أ) `ΔG° = + ١,٨ كيلو سعر / مول.

(ب) `ΔG = ـ ٧, كيلو سعر / مول.

(جـ) `ΔG° ثابتة للتفاعل (ظروف قياسية) حيث تعتمد فقط على طبيعة المواد المتفاعلة بينما تعتمد `ΔG على طبيعة المواد المتفاعلة (أى `ΔG°) وعلى تركيز المواد المتفاعلة.

١٠ ـ (أ) $Kéq = ١,١٥ \times ١٠^{-٣}$

(ب) $\Delta G°' = - ٣,٣$ كيلو سعر/ مول.

(حـ) $Kéq = ٢,٦٧ \times ١٠^{٢}$ و $\frac{[B]eq}{[A]eq} = ١,٣٤ \times ١٠^{٥}$.

(د) فى حالة عدم إذدواج التفاعل $B \rightleftharpoons A$ مع تحلل ATP يكون التفاعل بدرجة كبيرة فى اتجاه اليسار ($\frac{[B]eq}{[A]eq} = ١,١٥ \times ١٠^{-٣}$)، إزدواج هذا التفاعل مع تفاعل ATP يكون اتجاه التفاعل فى اتجاه اليمين حيث يكون $\frac{[B]eq}{[A]eq} = ١,٣٤ \times ١٠^{٥}$، وبذلك فإن التفاعل غير التلقائى يتم تلقائيا بازدواجه بتفاعل تحلل ATP.

فصل ١٠

١ ـ يتفكك الجلوكوز المعلم بالكربون ١٤ إلى وحدات أصغر والتى تستخدم فى بناء الهستيدين. والهستيدين غير المعلم يعمل كمثبط بالتغذية المرتدة ويوقف المسار المؤدى إلى بناء الهستيدين.

٢ ـ (أ) بواسطة مستوى إنزيم بيتا ـ جالاكتوسيديز

(ب) التحول الأيضى للإنزيم enzyme turnover.

(حـ) عملية الاستحثات تكون على درجة كبيرة من التخصص.

٣ ـ (أ) جلوكوز + 2 ATP ⟵ فركتوز ١ ,٦ ـ ثنائى الفوسفات + 2 ADP

(ب) فركتوز ١ ,٦ ـ ثنائى الفوسفات + $2\ H_2O$ ⟵ جلوكوز + ٢ فوسفات.

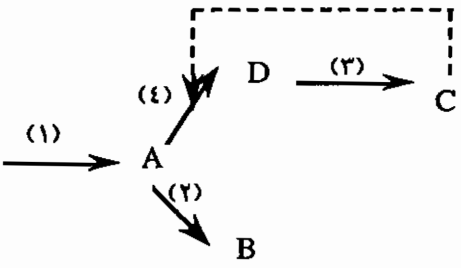
(حـ) الإختلافات المميزة هو أن مسار الهدم يستهلك ٢ جزئ ATP بينما مسار البناء يستهلك ٢ جزئ ماء، وعلى ذلك فالمسار الثانى ليس مسار انعكاسى للمسار الأول.

(د) انتقال اثنين من مجموعات الفوسفات من ATP إلى الجلوكوز.

(هـ) التحول الداخلى العكسى بين الجلوكوز ـ والجلوكوز ٦ ـ فوسفات فى

مسارين لا يمكن أن يُحفز بنفس الإنزيم لأنه يتم بتفاعلين مختلفين، بالمقارنة فإن التحول الإنعكاسى بين جلوكوز ٦ ـ فوسفات وفركتوز ٦ ـ فوسفات يُحفز بنفس الإنزيم.

٤ ـ (أ)



(ب) الحمض الأمينى C من المحتمل أن يثبط خطوة التحول D ⟵ A.

فصل ١١

١ ـ (أ) صح.　　　　(ب) صح

(حـ) خطأ ـ AMP يكون ضرورى فى الخطوات الأولى التى تؤدى إلى تنشيط الـ glycogen phosphorylase ولكنه لا يشترك فى تفاعل التفكك الفوسفورى ذاته.

(د) خطأ ـ التفكك الفوسفورى يحافظ على طاقة الرابطة الجلايكوسيدية للجلايكوجين فى جلوكوز ـ ١ ـ فوسفات وبذلك يزيل الإحتياج لفسفرة وحدات الجلوكوز بواسطة ATP قبل الدخول فى مسار الإنحلال السُكّرى.

٢ ـ الفوائد الثلاثة الرئيسية التى تتوفر للخلية من مسارات الأيض الهدمى هى:ـ

(١) توليد الطاقة (ATP).

(٢) توليد القوة المختزلة (NADPH).

(٣) توفير المواد البادئة لمسارات البناء الحيوى.

٣ ـ (أ) Mg^{2+} الذى يكون ضرورى لتفاعل hexokinase.

(ب) Mg^{2+}.

(حـ) Mg^{2+} و ADP و P_i وNAD^+.

٤ ـ موضعى الإرتباط بـ ATP على الإنزيم وهما الموضع التنظيمى والموضع الحفزى لهما قابلية مختلفة للإرتباط بـ ATP. فالموضع الحفزى له قابلية ارتباط أكبر (K_m منخفضة)، بينما الموضع التنظيمى له قابلية ارتباط منخفضة (K_m أعلى). وعلى ذلك فعندما يكون تركيز ATP مرتفع فإن الإرتباط يتم على كل من الموضع التنظيمى والموضع الحفزى والإرتباط الأول سوف يثبط الإنزيم. وعندما يكون تركيزATP منخفض فإن الإرتباط يتم فقط عند موضع الحفز ويعمل الإنزيم.

٥ ـ K_m لإنزيم alcohol dehydrogenase بالنسبة للإيثانول تكون أقل من K_m بالنسبة للميثانول. ولذلك فإن ارتفاعل مستوى الإيثانول فى الجسم سوف يُثبط تنافسيا أكسدة الميثانول إلى أن يتم إفرازه خارج الجسم.

٦ ـ كربون مجموعة الميثايل فى البيروفات تكون معلمة بـ ^{14}C.

٧ ـ (أ) $\Delta G^{\circ\prime}$ تساوى ـ ٢٩,٥ كيلو سعرا/ مول للتفاعل.

$$\text{Glucose} + 2\ \text{Pi} + 2\ \text{ADP} \longrightarrow 2\ \text{lactate} + 2\text{ATP}$$

(ب) $\Delta G' =$ ـ٢٧,٢ كيلو سعرا/ مول.

٨ ـ (أ) Glycogen phosphorylase إنزيم يحفز تحوُّل الجلايكوجين المخزن إلى جلوكوز ١ ـ فوسفات. جلوكوز ١ ـ فوسفات هو المادة البادئة لـ جلوكوز ٦ ـ فوسفات وهو مركب وسيط فى مسار الإنحلال السُّكَّرى. أثناء النشاط العضلى المكثف تحتاة العضلات الهيكلية إلى كميات كبيرة من جلوكوز ـ ٦ ـ فوسفات. الكبد من

ناحية أخرى يستخدم تفكك الجلايكوجين للمحافظة على مستوى مستقر من جلوكوز الدم بين الوجبات.

(ب) فى العضلات النشطة التى تتطلب أن يكون تدفق ATP عالى جداً، فإن ذلك يتطلب إنتاج جلوكوز ١ ـ فوسفات بسرعة والذى يحتاج إلى قيمة V_{max} عالية.

فصل ١٢

١ ـ (أ) بعد دورة واحدة من دورة حمض الستريك يظهر ^{14}C فى C - 2 و C - 3 فى الأكسالوأسيتات.

(ب) بعد دورة واحدة من دورة حمض الستريك يظهر ^{14}C فى C - 1 و C - 4 فى الأوكسالوأسيتات.

(حـ) يظهر ^{14}C فى CO2 فى تكوين أسيتايل مرافق إنزيمى A من البيروفات.

(د) و (س) نفس المسار كما فى (أ).

٢ ـ (أ)

Citrate Synthetase: Acetyl - CoA + Oxaloacetate + $H_2O \rightarrow$ Citrate + CoA - SH + H^+

Aconitase: Citrate $\rightarrow$ isocitrate

Isocitrate dehydrogenase: Isocitrate + $NAD^+ \rightarrow$ a-ketoglutarate + CO2 +NADH

α-ketogutarate dehydrogenase: α-ketoglutarate + NAD^+ + CoA - SH $\rightarrow$ Succinyl - CoA + CO_2 + NADH

Succinyl-CoA Synthetase: Succinyl-CoA + P_i + GoP $\rightarrow$ Succinate + GTP + CoA - SH

Succinate dehydrogenase: Succinate + FAD $\rightarrow$ Fumarate + $FADH_2$

Fumarase: Fumarate + $H_2O \rightarrow$ malate

Malate dehydrogenase: Malate + $NAD^+ \rightarrow$ Oxaloacetate + NADH + H^+

(ب) و (حـ) : الخطوة ١ : CoA ، تكثيف; فى الخطوة ٢ isomerization : والخطوة ٣ : NAD^+ ، أكسدة ; الخطوة ٤ : NAD^+ ، CoA ، ثيامين بيروفوسفات ، أكسدة وفقد CO_2 الخطوة ٥ : CoA ، فسفرة ; الخطوة ٦ : FAD ، أكسدة ; الخطوة ٧ : ; hydration ; الخطوة ٨ : NAD^+ ، أكسدة.

٣ ــ ٩,٨ كيلو سعرا/ مول.

٤ ــ نسبة المالات إلى الأوكسالوأستيات يجب أن تكون أكبر من ١,٧٥ × ١٠^٤ حتى يتم تكوين الأوكسالوأستيات.

٥ ــ (أ) تثبيط إنزيم aconitase .

(ب) فلوروسترات ــ يتنافس مع السترات ــ بواسطة زيادة من السترات.

(حـ) السترات والفلوروسترات تعمل مثبطات لإنزيم phosphofructokinase .

(ء) تقف عمليات الأيض الهدمى المنتجة لـ ATP .

فصل ١٣

(أ) ــ خطأ ــ يمكن أن يتم التنفس فقذ فى بيئة يمكن أن توفر مستقبل إلكترونى له Eó موجبة أكثر من تلك الخاصة بمعطى الإلكترونات، ومستقبل الإلكترونات هذا لا يتحتم بالضرورة أن يكوٌن O_2 .

(ب) خطأ ــ توجد الميتوكوندريا فقط فى الخلايا مميزة النواة، ولكن عدد كبير من الكائنات غير مميزة النواة تحتوى على جهاز تنفس مماثل مرتبط بأغشيتها البلازمية.

(حـ) خطأ ــ هذه البروتينات يطلق عليها الفلافوبروتينات. السيتوكرومات تحمل مجموعات الهيم كمجموعات مرتبطة.

(د) خطأ ــ النسبة P/O تساوى ٢ حيث أن الإلكترونات تصب فى المرافق الإنزيمى Q وبذلك تتجنب موضع الفسفرة الأول.

(هـ) صح.

٢ ـ (أ) و (د) NADH

(ب) و (هـ) E - FMN

(حـ) $NADH / NAD^+$ و $E - FMNH_2 / E - FMN$.

(٢) : (أ) و (د) $E - FMNH_2$

(ب) و (س) Fe^{3+}

(حـ) $E - FMNH_2 / E - FMN$ و Fe^{2+} / Fe^{3+}.

(٣) : (أ) و (د) Fe^{2+}

(ب) و (هـ) Q

(حـ) Fe^{2+} / Fe^{3+} و Q / QH_2.

٣ ـ (أ) $NAD^+ / NADH_2$ (ب) بيروفات/ لاكتات (حـ) فى اتجاه تكوين اللاكتات (د) ـ ٦ كيلو سعر (هـ) $١,٦ \times ١٠^{٤}$.

٤ ـ (أ) ١٥ (ب) ٢ (حـ) ٣٨ (د) ١٦ (هـ) ٣٦ (و) ١٩.

٥ ـ (أ) ٣٦.

(ب) الجزء من الطاقة الذى يحفظ فى صورة ATP:

$$\frac{- ٣٦ \times ١٠}{- ٦٨٦} = \frac{٣٦٠}{٦٨٦} = ٥٢ \%$$

(حـ) الجزء الباقى من الطاقة يتبدد فى صورة حرارة

٦ ـ (أ) يعوق نقل الإلكترونات وضخ البروتون عند الموضع ٣.

(ب) يعوق نقل الإلكترونات وضخ البروتون عند الموضع ١.

(حـ) يعوق تكوين ATP بدون تثبيط نقل الإلكترونات وذلك بتبديد (تشتيت) متدرج البروتون.

(د) يعوق نقل الإلكترونات وضخ البروتون عند الموضع ٣ .

(هـ) يعوق نقل الإلكترونات وضخ البروتون عند الموضع ٢ .

٧ ـ يعمل ثنائى نيتروفينول على عدم ازدواج الفسفرة المصاحبة للأكسدة (تكوين ATP) مع نقل الإلكترونات، ولذلك فإن الطاقة المتحررة من نقل الإلكترونات لا تحفظ فى صورة ATP ، ولكنى تتحرر فى صورة حرارة.

٨ ـ يثبط الأُليجوميسين تكوين ATP بدون التدخل فى استخدام متدرج البروتون. لايقوم الأليجوميسين بإعاقه نقل الإلكترونات.

٩ ـ $\Delta G^{\circ\prime}$ تساوى ١٦,١ كيلو سعر / مول للأكسدة بواسطة NAD^+، وتساوى ١,٤ كيلو سعر / مول للأكسدة بواسطة FAD . لذلك فإن الأكسدة بواسطة NAD^+ لايكون مفضل من الناحية الثرمودينا ميكية.

فصل ١٤

١ ـ 5 Glucose, 6 - phosphate + ATP $\rightarrow$ 6 ribose , 5 - phosphate + ADP + H^+

+ Glucose , 6 - phosphate + 12 $NADP^+$ +7 H_2O $\rightarrow$ $6CO_2$ + 12 NADPH + $12H^+$+ Pi

٢ ـ الكربون المشع يظهر عند ذرة الكربون رقم ٥ فى ريبلوز ٥ـ فوسفات.

٣ ـ تفاعل إزالة الكربوكسيل بالأكسدة للأيسوسترات إلى α ـ كيتو جلوتارات.

٤ ـ ١ـ C و 3 ـ C فى الفركتوز ٦ ـ فوسفات تكون معلمة، بينما إريثروز ٤ـ فوسفات لايكون معلم بالكربون المشع (^{14}C).

فصل ١٥

١ ـ (أ) خطأ ـ الطاقة الحرة الناتجة من أكسدة الأحماض الدهنية أكبر من تلك الناتجة من كمية مماثلة من الكربو هيدرات وذلك لأن الأحماض الدهنية توجد في حالة مختزلة مرتفعة.

(ب) صح.

(حـ) خطأ ـ كل الأحماض الدهنية تتفكك أساساً إلى أسيتايل ـ CoA. مع ذلك فإن الأحماض الدهنية ذات العدد الفردى من ذرات الكربون لا تتحول بصورة كاملة إلى أسيتايل ـ CoA حيث أن القطعة الطرفية ذات الثلاثة ذرات كربون وهى بروبيونايل ـ CoA تتحول إلى سكسنايل ـ CoA.

٢ ـ (أ) $Glycerol + 2NAD^+ + Pi + ADP \rightarrow Pyruvate + ATP + H_2O + 2NADH + H^+$.

(ب) glycerol Kinase و glycerol phosphate dehydrogenase

٣ ـ $Stearate + ATP + 13\ (^1/_2\ H_2O) + 8FAD + 8NAD^+ \rightarrow 4\ ^1/_2\ acctoacetate + 12\ (^1/_2\ H^+) + 8FADH_2 + 8NADH + AMP + 2Pi$.

٤ ـ ١٤٤ جزئ ATP.

٥ ـ (أ) أكسدة الجلوكوز تعطى ٣٦ جزئ ATP بينما حمض الهكسانويك يعطى ٤٦ جزئ ATP.

(ب) الجلوكوز يعطى ٣٦/٦ = ٦جزئ ATP لكل ذرة كربون حمض الهكسانويك يعطى ٤٦/٦ = ٧,٦٦ جزئ ATP لكل ذرة كربون.

(جـ) عدد جزيئات ATP الناتجة لكل ذره كربون فى حمض الهكسانويك (٧,٦٦) أكبر من تلك الناتجة من الجلوكوز (٦) ـ يرجع ذلك إلى أن ذرات الكربون

فى حمض الهكسانويك تكون فى صورة أكثر اختزالا ($-CH_2-$) عن ذرات الكربون فى الجلوكوز (-CHOH-)

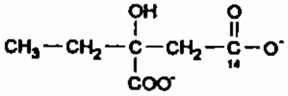
٦ ـ ^3H٢ : ٣ك.

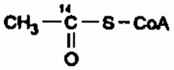
٧ ـ نعم ; التريتيوم المزال يظهر فى صورة ماء.

٨ ـ ١٣ , جالون ماء لكل رطل من ثلاثى البالمتين.

٩ ـ (أ) حمض فينايل أسيتيك، الوزن الجزئى = ١٣٦ (ب) فردى.

١٠ ـ

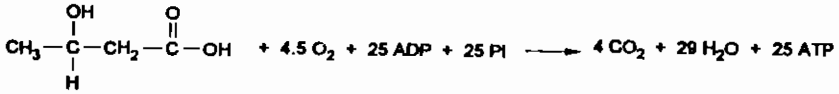




(حـ) غير معلم.

١١ـ يحدث تراكم لأسيتايل ـ CoA عندما ينتج بسرعة أكبر من دخوله دورة حمض الستريك وخلال الإنزيم المنظم pyruvate carboxylase فإن أسيتايل ـ CoA يمكن أن ينشّط تحول البيروفات إلى أوكسالوأسيتات وبذلك يزيد معدّل دخوله الذاتى إلى الدورة.

ـ١٢



فصل ١٦

١ ـ بيروفات (ب) أوكسالوأسيتات (حـ) ـ α كيتوجلوتارات.

(د) ـ α كيتو أيسوكابروات (هـ) فيتايل بيروفات (و) هيدروكسى فينابل بيروفات.

٢ ـ Aspartate +α .Ketoglutarate + GTP + ATP + $2H_2O$ + NADH + H^+ $^1/_2$ glucose + glutamate + CO_2 + ADP + GDP + NAD + 2 Pi.

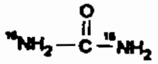
٣ ـ $Aspartate + CO_2 + NH^+4 + 3ATP + NAD^+ + 4H_2O \rightarrow$

$oxoloacetate + Urea + Z\ ADP + 4Pi + AMP + NADH + H^+$

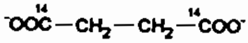
٤ ـ الطريقة المستخدمة هى نموذج لاختبار التفاعل المزدوج حيث أن ناتج تفاعل نقل مجموعة الأمينو البطىء (البيروفات) يستخدم بسرعة فى تفاعل الدليل التالى الذى يحفز بإنزيم iactate dwhybrogenase . ويمكن تتبع تفاعل الدليل بملاحظة الفقد فى اللون الأصفر المميز لـ NADH (نتيجة للامتصاص عند ٣٤٠ نانومتر) بواسطة جهاز المطياف الضوئى.

٥ ـ لا ـ النتروجين فى ألآنين يمكن أن ينتقل إلى أو كسالوآسيتات خلال نقل مجموعة الأمينو ليُكوِّن أسبارتات.

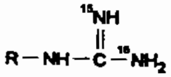
٦ ـ (أ)



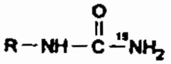
(ب)



(جـ)

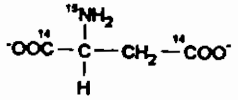


(د)



(هـ) لاتوجد ذرات معلمه.

(و)



٧ ـ ينتج ١٧ مول ATP لكل مول لاكتات و ١٥ مول ATP لكل مول ألآنين.

٨ ـ يحدث خلل فى الأيض الهدمن للهيكل الكربونى للفالين والمثيونين والأيسوليوسين.

٩ ـ (أ) Phenylalanine 4 -monooxygenase ـ غذاء يحتوى على مستوى منخفض من فينايل ألانين.

(ب) المسار الطبيعى لأيض فينايل ألآنين خلال إدخال مجموعة الهيدروكسيل وتحويله إلى التيروزين يقف وبذلك يحدث تراكم لفينايل ألآنين.

(حـ) يتحول فينايل ألآنين إلى فينايل بيروفات بواسطة نقل مجموعة الأمينو بينما يتحول إلى فينايل لاكتات بواسطة الا ختزال.

(ء) التيروزين هو المادة البادئه لبناء ميلانين وهى الصبغه الملونه للشعر.

١٠ـ (أ) تعليم ذرة كربون مجموعة الميثايل فى L ـ ميثايل مالونايل ـ CoA مع ^{14}C. تحديد موضع ^{14}C فى سكسنايل ـ CoA. المجموعة المنقولة هى تلك التى ترتبط بذرة الكربون المعلمة.

(ب) تعليم ذرة كربون مجموعة الميثايل لـ L ـ ميثايل مالونايل CoA ـ لـ ^{14}C وذره الكبريت فى وحدة CoA مع ^{35}S. نقل مجموعة CO - S CoA - تكون داخل الجزئ إذا احتوى سكسنايل ـ CoAعلى كل من ^{14}C و ^{35}S.

(حـ) البروتون الذى يؤخذ من مجموعة الميثايل لـ L ـ ميثابل مالونايل ـ CoA ينقل مباشرة إلى ذرة الكربون المجاورة.

فصل ١٧

١ ـ (أ) خطأ ـ لون أى شئ يرجع إلى الضوء المنعكس ـ أى الضوء غير الممتص. النباتات تكون خضراء لأنها لا تمتص الضوء الأخضر بكفاءة.

(ب) صح.

(حـ) خطأ ـ الكائنات ذات التغذية الضوئية التى لا تطلق الأكسجين تحتوى فقط على النظام الضوئى (١).

(د) خطأ ـ فى بكتريا البناء الضوئى فإن جهاز اصطياد الضوء يكون مرتبط بالغشاء البلازمى.

(هـ) خطأ ـ الأكسجين من H_2O يتحرر فى صورة O_2.

(و) خطأ ـ الإلكترونات المشتقة من H_2O تستخدم فى اختزال $NADP^+$ إلى NADPH.

٢ ـ (أ) الضوء البنفسجى ينتج ٦ جزيئات ATP. الضوء الأخضر ينتج ٥ جزيئات ATP والضوء الأحمر ينتج ٤ جزيئات ATP.

(ب) كفاءة تحويل الضوء البنفسجى حوالى ٧٪، الضوء الأخضر ٩٪، والضوء الأحمر ١١٪.

٣ ـ ٥٦٪.

٤ ـ نسبة ATP/2é العظمى تساوى ٢,٨.

٥ ـ ΔEò = + ٢٨ و فولت و ΔG°` = ـ ١٢,٩ كيلو سعر / مول.

٦ ـ يشترك إنزيم aldolase فى دورة كالفن، بينما يشترك إنذيم Transaldolase فى مسار فوسفات البنتوز.

٧ ـ هذه المشاهدات تشير إلى أن ATPو NADPH يتكونا فى الضوء. وتقف عملية التحول عندما يستنفد إمداد NADPHو ATP.

٨ ـ الوصول إلى المعدّل الأقصى للبناء الضوئى يتطلب تشغيل كل من النظام الضوئى (١) (يمتص عند طول موجى ٧٠٠ نانوميتر) والنظام الضوئى (٢) (يمتص عند طول موجى ٦٨٠ نانوميتر) معا فى نفس الوقت.

٩ ـ ٥٧,

١٠ـ يثبط نقل الإلكترونات بين Q والبلاستوكوينون فى موضع الإرتباط بين النظام الضوئى (٢) والنظام الضوئى (١). يمكن أن يحدث تحرير (إطلاق)O_2 فى وجود مستقبل إلكترونات اصطناعى مثل سيانيد الحديديك Ferricyanide الذى يمكن أن يستقبل الإلكترونات من Q.

١١ ـ إنخفاض Km لـ CO_2عند زيادة pH الوسط يستخدم لتنشيط إنزيمribulose 1,5- diphosphate carboxylase وبذلك يرفع معدّل تثبيت CO_2. بينما التعرض للضوء يزيد pH الوسط. ولكن فى الظلام فإن غياب الضوء يخفض نشاط إنزيم ribu-lose 1,5- diphosphate carboxylase وينخفض بذلك معدّل التنفس الضوئى.

١٢ ـ فى الاذرة فإن ثانى إكسيد الكربون يثبت بمسار Hatch - Slack والذى فيه يتم إدخال مجموعة الكربوكسيل فى فوسفو إينول بيروفات الذى يتحول إلى أوكسالو أسيتات (جزء منه يتحول إلى أسبارتات بتفاعل الأمنيلة التبادلية) حيث يختزل إلى المالات. فقط بعد تفاعل نزع مجموعه الكربوكسيل فإن CO_2 يدخل فى دورة كالفن.

رقم الإيداع : ٥٥٧٤ / ١٩٩٦